

Vergleichende Untersuchungen
über die Dynamik
der Ascorbinsäure-Konzentrationen
in Nebennieren und Ovarien

Wolfgang Schramm

Aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Dr. Johannes Br ü g g e m a n n

Vergleichende Untersuchungen über die Dynamik
der Ascorbinsäure-Konzentrationen in Neben-
nieren und Ovarien



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Wolfgang Schramm
Veterinär-Praktikant
aus
Salzwedel, Sachs.-Anh.

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. Dr. Johannes B r ü g g e m a n n

Tag der Promotion: 26. Februar 1958

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite:

I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Vitamin-C-Gehalt organischer Gewebe	2
a) Vitamin-C-Gehalt der Nebennieren	2
b) Vitamin-C-Gehalt der Ovarien	2
c) Vitamin-C-Gehalt des übrigen Körpergewebes	3
2. Dynamik der Vitamin-C-Konzentration in Nebennieren und Ovarien	3
3. Die corticale und die gonadotrope Wirksamkeit des Vitamins E	8
4. Die Auswirkungen von beidseitiger Nebennieren-Exstirpation und Hunger auf den Zyklus der Ratte	9
5. Über die physiologische Bedeutung der Ascorbinsäure in Nebennieren und Ovarien	10
III. Methodik und Material	13
1. Vitamin-C-Bestimmung	13
2. Versuchstiere	14
3. Zyklusbestimmung	14
4. Technik des Scheidenabstriches	15
5. Verwendete Präparate	16
6. Tötung, Präparation und Wiegen der Organe	16
7. Rechnerische Auswertung	16
IV. Versuche und Ergebnisse	18
1. Untersuchung der Dynamik der Vitamin-C-Konzentrationen während der Zyklusstadien	18
2. Untersuchung der Vitamin-C-Dynamik in Ovarien und Nebennieren nach Injektion von spezifischen glandotropen Substanzen	20

a) Stimulierung durch Choriogonadotropin	20
b) Stimulierung durch corticotrope Substanz	21
3. Untersuchung der Dynamik der Vitamin-C-Konzentrationen in Ovarien und Nebennieren nach verschiedenen Belastungen	22
a) Untersuchung von Tieren in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit	22
b) Behandlung der Versuchstiere mit Vitamin-E in wasserlöslicher Form	23
c) Insulin-Versuche	24
d) Hunger-Versuche	24
4. Untersuchungen nach beidseitiger Nebennieren-Exstirpation	25
V. Diskussion	26
VI. Tabellen	30
VII. Zusammenfassung	49
VIII. Literaturverzeichnis	51
Lebenslauf	56

I. Einleitung

Die Ascorbinsäure findet sich im Organismus in sehr unterschiedlicher Konzentration. Besonders auffällig ist der hohe Vitamin-C-Gehalt der endokrinen Drüsen. Die absoluten Höchstwerte lassen sich in Nebennieren, Ovarien und Hypophysen nachweisen. Die Bedeutung der Ascorbinsäure besonders für das Endokrinium ist bis heute noch ungeklärt.

Bislang wurden in der Hauptsache Forschungen hinsichtlich der Vitamin-C-Dynamik in den Nebennieren (NN) angestellt. Demgegenüber finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben über ähnliche Untersuchungen am Ovar. Da es sich aber in beiden Fällen um steroidhormonproduzierende Drüsen handelt, erscheinen vergleichende Beobachtungen besonders angezeigt.

Im Rahmen der Untersuchungen, die im Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München über den Vitamin-C-Gehalt von NN und Ovar durchgeführt werden, wurde mir deshalb die Aufgabe gestellt, durch geeignete Versuche zur Kenntnis der Vitamin-C-Konzentrationen in NN und Ovar sowie der Gesetzmäßigkeit ihrer Schwankungen beizutragen.

a) Stimulierung durch Choriogonadotropin	20
b) Stimulierung durch corticotrope Substanz	21
3. Untersuchung der Dynamik der Vitamin-C-Konzentrationen in Ovarien und Nebennieren nach verschiedenen Belastungen	22
a) Untersuchung von Tieren in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit	22
b) Behandlung der Versuchstiere mit Vitamin-E in wasserlöslicher Form	23
c) Insulin-Versuche	24
d) Hunger-Versuche	24
4. Untersuchungen nach beidseitiger Nebennieren-Exstirpation	25
V. Diskussion	26
VI. Tabellen	30
VII. Zusammenfassung	49
VIII. Literaturverzeichnis	51
Lebenslauf	56

I. Einleitung

Die Ascorbinsäure findet sich im Organismus in sehr unterschiedlicher Konzentration. Besonders auffällig ist der hohe Vitamin-C-Gehalt der endokrinen Drüsen. Die absoluten Höchstwerte lassen sich in Nebennieren, Ovarien und Hypophysen nachweisen. Die Bedeutung der Ascorbinsäure besonders für das Endokrinium ist bis heute noch ungeklärt.

Bislang wurden in der Hauptsache Forschungen hinsichtlich der Vitamin-C-Dynamik in den Nebennieren (NN) angestellt. Demgegenüber finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben über ähnliche Untersuchungen am Ovar. Da es sich aber in beiden Fällen um steroidhormonproduzierende Drüsen handelt, erscheinen vergleichende Beobachtungen besonders angezeigt.

Im Rahmen der Untersuchungen, die im Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München über den Vitamin-C-Gehalt von NN und Ovar durchgeführt werden, wurde mir deshalb die Aufgabe gestellt, durch geeignete Versuche zur Kenntnis der Vitamin-C-Konzentrationen in NN und Ovar sowie der Gesetzmäßigkeit ihrer Schwankungen beizutragen.

II. Literatur

1. Vitamin-C-Gehalt organischer Gewebe

a) Vitamin-C-Gehalt der Nebennieren

Im Jahre 1928 fand S z e n t - G y ö r g y i (1) die Ascorbinsäure (Asc.) in der Nebennierenrinde (NNR) und stellte sie kristallin dar. Fünf Jahre später berichtete H u s z a k (2), daß er die Asc. auch im Nebennierenmark (NNM) in etwa gleicher Konzentration gefunden habe, wogegen B i s k i n d und G l i c k (3) 1935 feststellen konnten, daß es die zona fasciculata ist, die den größten Vitamin-C (VC)-Gehalt besitzt.

B e s s a y und K i n g (4) gaben 1933 an, durch Titration in den NN von Kaninchen, Kühen und Schweinen 140-230 mg% gefunden zu haben. M e n d i v e und D e u l o f e u (5) fanden 1935 in den NN argentinischer Rinder 110-150 mg%, F u j i t a und E b i h a r a (6) dagegen in Rinder-NN nur 101-104 mg% Ascorbinsäure. Schließlich berichtete G i r o u d (7) 1938, daß bei den meisten Tieren der VC-Gehalt im NNM bei 94 mg % und in der NNR bei 149 mg % liege.

b) VC-Gehalt der Ovarien

Bei den Untersuchungen des Ovars stellte man sehr bald fest, daß die corpora lutea im Vergleich zum übrigen Gewebe sehr viel höhere VC-Konzentrationen aufweisen. So fand H u s z a k (2) im corpus luteum (Blütestadium) beim Schwein 102-139 mg %, während er bei einem beginnenden corpus luteum nur 74 mg % und im corpus rubrum (Blutkoagulum) nur 19 mg % feststellen konnte. Im Ovar von Kalb und Schwein (ohne corpora lutea) fand er 25 bzw. 29 mg % und im liquor folliculi des Rindes sogar nur 5 mg % Ascorbinsäure.

M e n d i v e und D e u l o f e u (5) fanden in den corpora lutea der argentinischen Rinder 120-190 mg %, N e u w e i l e r gab 1935 (8) als Ergebnis der gleichen Untersuchungen beim Menschen 43-139 mg % an. F u j i t a und E b i h a r a (6) konnten im corpus luteum beim Rind 142-157 mg % nachweisen.

Sehr eingehende Untersuchungen führten auch B i s k i n d und G l i c k (9) 1936 durch, die den VC-Gehalt des corpus luteum vom Rind während der ein-

zelnen Stadien des Zyklus bestimmten und hier vom Blütestadium bis zur Involution einen Asc.-Abfall von 140 auf 30 mg % feststellen konnten. L e y (10) fand 1937 bei Menschen, die ja bekanntlich ebenso wie Meerschweinchen und Affen auf eine VC-Zufuhr mit der Nahrung angewiesen sind, in Ovarstücken (Operationspräparaten) ohne Follikel und corpora lutea nur 5-19 mg %; mit Follikel-Reifung 16,4-37,5 und im corpus luteum allein 24,6-48,3 mg %.

c) VC-Gehalt des übrigen Körpergewebes

Vergleicht man die oben angegebenen Zahlen mit den Ergebnissen, die in der Literatur über VC-Konzentrationen in anderen Organen gemacht wurden, so fallen die großen Unterschiede auf. Sehr exakte Ergebnisse konnte hierzu G i r o u d (7) mitteilen, die auch von L e h n a r t z (11) übernommen wurden. Danach findet sich die Asc. in mg % im:

Rückenmark	6,5	Leber	29,0
Gehirn weiße Subst.	10,1	Pankreas	9,3
Gehirn graue Subst.	15,5	Niere	10,8
Hypophysenvorderlappen	161,0	Blut	0,2
Hypophysenzwischenlappen	206,8	Milz	27,5
Hypophysenhinterlappen	61,0	Skelettmuskel	1,6
Magen	6,3	Linse	26,4
Dünndarm	18,0	Kammerwasser	17,3
Dickdarm	7,3		

Alle angegebenen Werte der verschiedenen Autoren gehen auf ein Titrationsbestimmungsverfahren (in der Hauptsache mit 2,7-Dichlorophenol-indophenol) zurück. Daß dabei dennoch unterschiedliche Werte beim gleichen Versuchstier ermittelt wurden, hat seine Ursache nach eigener Auffassung weniger in einer Ungenauigkeit der Methodik als vielmehr in der ungenügenden Beachtung der Dynamik der VC-Konzentrationen. So muß bei der Untersuchung der NN jedweder Stress ausgeschlossen werden und beim Ovar bzw. corpus luteum das Zyklusstadium genauestens beachtet werden.

2. Dynamik der VC-Konzentrationen in NN und Ovar.

Die Beobachtungen über die VC-Dynamik in den NN gelangten besonders in das Blickfeld, nachdem von S e l y e (12) (13) aufgezeigt werden konnte, daß die A C T H (adenocorticotropic-hormon) -Wirkung auf die NNR im Mittelpunkt

wichtiger physiologischer Reaktionen steht.

Schon 1936 haben K u c h e l und M i t c h e l l (14) die Vermutung ausgesprochen, daß der VC-Gehalt in Beziehung zur NNR-Aktivität steht. Nachdem nun S a y e r s (15) und Mitarbeiter 1944 herausfanden, daß Cholesterin offenbar notwendig ist für die Synthese der Steroidhormone der NNR, konnten S a y e r s, S a y e r s, L i a n g und L o n g (16) 1945 zeigen, daß je-der Stress oder eine A C T H - Gabe einen VC-Abfall in den NN zur Folge hat. 1946 (17) gelang es denselben, auch nachzuweisen, daß der Cholesterin- und der VC-Gehalt der NN beim Stress parallelen Schwankungen unterliegen, und daß vorzugsweise der Asc.-Gehalt der NN ein brauchbarer Index für die Rin-denaktivität ist. Auf dieser Tatsache bauten 1948 S a y e r s, S a y e r s und W o o d b u r y (18) ihren A C T H - Test an hypophysektomierten Ratten auf.

Unter den zahlreichen inzwischen angestellten Stressversuchen sollen an dieser Stelle nur die aufgeführt werden, die mit dem experimentellen Teil dieser Arbeit in Verbindung stehen. Es sind dies akute Stressversuche durch Insulin-Injektionen, Hunger-Versuche sowie Beobachtungen während verschiedener Stadien der Trächtigkeit.

So stellten beispielsweise K a h n und M ü n z e r (19) 1927 nach Insulingaben Strukturveränderungen in der NNR fest, die sie als Lipoidverluste deuteten. L o n g und F r y (20) beobachteten 1945 nach Adrenalingaben einen VC-Abfall in den NN, der von A b d e r h a l d e n (21) so erklärt wurde, daß das Adrenalin eine A C T H - Ausschüttung aus der Hypophyse bewirke, die dann wieder verantwortlich für die Asc.-Verminderung sei.

1948 hatten schon G e r s h b e r g und L o n g (22) über einen VC-Abfall in den NN berichtet (nach Behandlung mit Insulin), sofern die entstehende Hypoglykämie nicht durch Glukosegaben abgewendet wurde. Einige Jahre später konnten jedoch G o r d o n (23) und H o d g e s (24) Angaben machen über einen Asc.-Abfall nach Insulin bei NN, die vorher entmarkt worden waren. Sie wollten hiermit beweisen, daß der Stressmechanismus nach Insulingaben nicht über eine NNM-Sekretion in der Reihenfolge: Insulin - Blutzuckersenkung - Adrenalin - A C T H - VC-Abfall verläuft. K a r g (25) hielt dieser Ansicht entgegen, daß bei einem Insulinstress auch extraadrenales Adrenalin mobilisiert wird. Experimentell konnte er gleichzeitig die Befunde von G e r s h b e r g und L o n g (22) bestätigen.

Nach längerer Dauer eines Stresss antwortet die NN mit einer auch makroskopisch erkennbaren morphokinetischen Anpassungsreaktion. M c C a r r i s o n

(26) berichtete schon 1920 von einer Hypertrophie der NN bei akutem und absolutes Hunger. V e r z a r und P é t e r (27) schränkten 1924 diese Beobachtungen dahingehend ein, daß nur die NNR und nicht das NNM hypertrophiert. Auch R e i s z, B a l i n t und A r o n s o n (28) machten 1936 das "corticotrope Prinzip" für das Zustandekommen der kompensatorischen Hypertrophie der NNR verantwortlich und V e r z a r gab 1939 an, daß die NNR nach dem jeweiligen Bedarf eine Volumensänderung erfährt. Zuletzt genannter Verfasser beobachtete zum Beispiel bei Hunger, nach A C T H - Gaben und bei kompensatorischer Hypertrophie nach Entfernung einer NN zahlreiche Mitosen. Nach Ausschaltung des "corticotropen Prinzips" durch Hypophysektomie kam es dagegen zur Atrophie der NNR.

1951 berichteten B o g u t h, L a n g e n d o r f f und T o n u t t i (29) von einem strukturellen Umbau der NNR nach länger wirkendem Stress, wodurch eine erhöhte Arbeitskapazität erzielt werden soll. Sie fanden Zellvergrößerung und Zellvermehrung, einen Vorgang, den T o n u t t i (30) 1942 schon als progressive Transformation bezeichnet hatte. (Derselbe Autor prägte für die nach der Hypophysektomie eintretende Atrophie den Ausdruck regressive Transformation (31)).

Auch im Spätstadium der Trächtigkeit beobachteten M u t o w und T o h o k u (32) eine NN-Hypertrophie. W i n k l e r (33) berichtete 1939 vom Ansteigen des VC-Gehalts der NN während der Trächtigkeit des Kaninchens. Bei Trächtigkeitseende wird der Höchstwert erreicht, der post partum wieder zur Norm abfällt. Dagegen fanden S c h w a r t z, S h i r k y und S t e c k (34) am 12. Trächtigkeitstag der Ratte normale NN-Gewichte und VC-Werte. Und S a y e r s und S a y e r s (35) reihen die Trächtigkeit unter die allmählichen Veränderungen der inneren und äusseren Gegebenheiten des Organismus ein, wobei es durch den langsam ansteigenden Bedarf an NNR-Hormonen zu einer kontinuierlich anwachsenden Rindenaktivität kommt. Die Asc.-Konzentration bleibt hierbei ziemlich unverändert, die Größe der NN nimmt jedoch beständig zu.

1933 berichteten K r a m e r, H o r m o n und B r i l l (36) über Degenerationerscheinungen an Follikeln und corpora lutea am Ovar skorbutischer Meerschweinchen. Ferner konnten sie beobachten, daß der VC-Mangel beim Meerschweinchen einen normalen Ablauf der Trächtigkeit ausschließt. B i s k i n d und G l i c k (9) stellten, wie weiter oben schon erwähnt, Untersuchungen über den VC-Gehalt im corpus luteum während der einzelnen Zyklusstadien des Rindes an. Während der Trächtigkeit fanden sie vom ersten bis siebten Monat 150-220 mg %, im achten Monat einen Abfall auf 110 mg % Ascorbinsäure.

Eingehende Beobachtungen teilten P i n c u s und B e r g m a n n (37) 1937 mit. Bei der Trächtigkeit des Kaninchens fanden sie im corpus luteum am dritten Tag post coitum ein VC-Maximum. Anschließend verlief die Asc.-Kurve parallel zur Wachstumskurve des corpus luteum. Bei dem übrigen Eierstocksge- webe waren die Veränderungen nicht so signifikant. Das Maximum lag hier am vierten Tag, wor f dann ein Abfall folgte und vom 9. bis zum 28. Tag zeig- ten sich keine Veränderungen mehr. Gleichzeitige Untersuchungen des Harns er- gaben einen Anstieg der VC-Ausscheidung während der ersten sechs Tage der Trächtigkeit, Untersuchungen der Muskulatur zeigten dagegen keine Veränderun- gen.

W i n k l e r beobachtete Parallelen (38) zwischen Asc.-Mehrausscheidung und Hormonprodukten. Er belastete trächtige Kaninchen täglich mit 50 mg Redoxon und untersuchte dann den Harn auf seinen VC-Gehalt. W i n e r fand nach dem Belegen einen Anstieg der ausgeschiedenen Asc. um 50 %, darauf wieder gleichmäßige Werte bis zum letzten Drittel, wo die Ausscheidung sich verrin- gerte, um zwe' Tage vor Trächtigkeitsende wieder stark anzusteigen. P i l - l a y (39) belastete Frauen täglich mit Redoxon und untersuchte drei bis vier Stunden nach der Injektion den Harn auf seinen VC-Gehalt. Am fünfzehn- ten Tag des Genitalzyklus konnte er ein Ausscheidungsminimum feststellen. Pillay erklärt die Beobachtung so, daß zum Ovulationszeitpunkt eine Reten- tion von VC stattfindet. 1947 konnte R u s c a (40) diese Vermutung durch eigene Versuche bekräftigen. S c h m i d t (41) führte den gleichen Versuch bei Rindern, kleinen Wiederkäuern und Schweinen durch, und fand in der VC- Retention ein deutliches Kriterium für eine stattgehabte Ovulation.

W i n k l e r (33) berichtete an anderer Stelle, daß der VC-Gehalt des in- fantilen, nur unreife Sekundärfollikel tragenden Ovars in der Geschlechtsrei- fe und vor allem im ersten Drittel der Trächtigkeit stets ansteigt, um im zweiten und im letzten Drittel der Trächtigkeit wieder abzufallen, zu einer Zeit also, wo die endokrine Funktion des Ovars von der Plazenta übernommen wird.

1948 beobachteten M i l l e r und E v e r e t t (42) nach Injektionen von LH (Luteinisierungs-Hormon) am corpus luteum trächtiger Tiere ein Ansteigen des VC- und des Cholesterin-Gehalts. Nach LTH (Luteotrophic-Hormon) kam es dagegen zu einem sehr schnellen Abfall zum Normalwert.

L e v i n und J a i l e r (43) stellten nach Gaben von gonadotropen Sub- stanzen einen Abfall des Choleste ins im Ovar fest, der nach drei Stunden schon deutlich, nach zwölf Stunden jedoch am stärksten war. Sie nahmen an,

daß der Cholesterin-Abfall mit dem Luteinisierungsprozeß zusammenhängt, d.h. mit der Sekretion von Progesteron bei einem stimulierten Ovar.

H ö k f e l t (44) berichtete 1950 über Untersuchungen von corpora lutea trächtiger Kaninchen, die er intravenös mit 450 E Serumgonadotropin behandelt hatte. Hiernach bemerkte er zuerst eine Gewichtsveränderung der corpora lutea, und zwar fand er nach zwölf Stunden einen Anstieg um 39 %, nach 48 Stunden jedoch ein Absinken um 12 % unter den Normalwert. Diese Tatsachen berücksichtigte er bei der nachfolgenden Beurteilung der VC-Konzentration. 45 Minuten nach der Injektion stellte er einen VC-Abfall von 10 % fest. Nach 1 1/2 Stunden war die Asc. um 22 % und nach 3 Stunden um 25 % abgesunken. Darauf erfolgte ein schneller Anstieg und nach 24 Stunden war das Maximum von 70 % über dem Normalwert erreicht. Die VC-Konzentration ging dann wieder zurück und lag 48 Stunden nach der Injektion etwa 10 % unter dem Normalwert. Mit der gleichen Versuchsanordnung hatten 1949

C l a e s s o n, H i l l a r p, H ö g b e r g und H ö k f e l t (45) die Veränderungen des VC-Gehalts im Ovarinterstitium untersucht. Sie fanden 45 Minuten nach der Injektion eine VC-Verminderung um 21 %; weitere 45 Minuten später betrug sie 31 % und nach 3 Stunden 35 %. Den maximalen Abfall konnten sie nicht genau bestimmen, vermuteten ihn jedoch zwischen der dritten und sechsten Stunde post injectionem bei 35-40 %. Nach der sechsten Stunde beobachteten sie einen langsamen Wiederanstieg, bis sich 24-48 Stunden nach der Injektion der vorherige oder ein etwas höherer VC-Gehalt wieder einstellte.

C o s t e, D e l b a r r e und L a c r o n i q u e (46) berichteten 1953 über VC-Bestimmungen an Rattenovarien während der einzelnen Zyklusstadien. Sie fanden im Met- und im Dioestrus die höchsten VC-Konzentrationen, im Prooestrus einen signifikanten Abfall mit anschließendem Wiederanstieg im Oestrusstadium. Genannte Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen Asc.-Abfall bzw. -anstieg und der Produktion von gonadotropen Hormonen des H V L (Hypophysenvorderlappen). So führten sie den VC-Abfall auf die Wirkung von F S H (follikel stimulating hormon) und F S H + L H zurück, während die alleinige Wirkung von L H den Wiederanstieg bewirken sollte. Die L T H -Wirkung dagegen soll die VC-Konzentration hoch und stabil halten.

1939 berichtete S e l y e (47), daß verschiedene Stressoren, unter anderen auch Hunger, eine starke Produktion von corticotropen Stoffen auslöst, und daß diese vermehrte A C T H - Absonderung von seiten der Hypophyse auf Kosten der Produktion und Ausschüttung von gonadotropen Substanzen vor sich

geht. S e l y e führte hierfür den Ausdruck "Stressverschiebung" ein. 1952 wurden die Aussagen Selye's von B a k e r (48) bestätigt, der angab, daß die Inanition bei Ratten eine Degeneration der Samenblasen und der germinalen Epithelien der Testes verursacht. B a k e r führte diese Erscheinung auf eine durch den Stress bedingte Verminderung der Gonadotropinabsonderung von H V L zurück.

3. Die corticale und die gonadotrope Wirksamkeit des Vitamins E.

In den letzten Jahren wurden viele Versuche über die Wirkungsweise des Vitamins E (des sogenannten Antisterilitätsvitamins) im Organismus durchgeführt. Bei der Beurteilung der Ergebnisse kam man oft zu dem Schluß, daß das Vitamin E (VE) zumindest einen indirekten stimulierenden Einfluß auf NN und Gonaden ausübt. Aus diesem Grunde schien es uns von Interesse zu sein, Untersuchungen anzustellen, ob mit hohen VE-Dosen behandelte Ratten Veränderungen in den VC-Konzentrationen ihrer NN und Ovarien zeigen. Zuvor soll deswegen auf die Literatur über einschlägige VE-Versuche eingegangen werden. Als erste teilten E v a n s und S c o t t (49) 1922 mit, daß Ratten ihre Fruchtbarkeit verlieren, wenn sie längere Zeit nur mit reinen Nährstoffen, Salzen und den bekannten Vitaminen A, B, C und D ernährt werden. 1941 berichteten S t ä h l e r und P e h l (50), daß das VE beim Follikelhormon zwar nur eine geringe, beim Gelbkörperhormon jedoch eine erhebliche Steigerung des normalen Effektes bewirke. An anderer Stelle konnten S t ä h l e r und K a i s e r (51) die Produktion von Progesteron im corpus luteum mit VE aktivieren und stabilisieren. 1942 gelang es S t ä h l e r und H o p p (52) im Uterustest am kastrierten Kaninchen das Gelbkörperhormon durch hohe Dosen α -Tokopherolacetat zu ersetzen.

B e c k m a n n (53) zitierte in seinem Übersichtsreferat T o n u t t i, wonach VE-Mangel atrophische Veränderung im inneren und äusseren Rindenfeld bewirke, wie sie zum Beispiel nach Hypophysektomie oder Kastration zu sehen ist. Nach B e c k m a n n vermutet R. A b d e r h a l d e n in der NNR die Zentralstelle für den Tokopherolstoffwechsel. H ü p p e und M e l l i n g h o f f (54) berichteten 1952 von einer Steigerung der Produktion androgener und oestrogener Substanzen durch VE.

1951 konnten H e i n s e n und K ö k e r (55) nach VE-Gaben eine Funktionssteigerung der Hypophyse mit einer Mehrproduktion von A C T H beobachten. M a s s e n b a c h und Mitarbeitern (56) gelang es nachzuweisen, daß

durch VE der follikelstimulierende und der luteinisierende Faktor des H V L aufeinander abgestimmt und eine zu starke einseitige Funktion verhindert wird. Sie arbeiteten mit der Versuchsanordnung von L i p s c h ü t z (56). Hierbei wird ein Ovar extirpiert und das andere in die Milz verpflanzt, wodurch die Rückwirkung des Ovars auf die Hypophyse unterbunden wird, weil die Hormone die Leber passieren müssen und dort zerstört werden. Zwangsläufig kommt es nun zum Überwiegen des follikelstimulierenden Faktors der Hypophyse, was sich am Ovar durch Persistieren der Follikel und fehlende Luteinisierung deutlich zeigt. Diesen Effekt konnten die Verfasser mit VE-Gaben verhindern.

1956 gaben B r ü g g e m a n n und N i e s a r (58) zu bedenken, daß der Begriff Vitaminmangelsterilität unter falschen Voraussetzungen geprägt wurde. Sie zogen aus den Ergebnissen ihrer Versuche den Schluß, daß die günstige Beeinflussung des Sexualzyklus durch hohe VE-Dosen über eine Stimulierung der NNR abläuft.

O t t o l e n g h i P r e t i (59) gelang es, mit VE bei juvenilen Kaninchen regelmäßig Blutpunkte (hämorrhagische Follikel) am Ovar zu erzeugen und bei Kastraten einer Kastrationsatrophie des Uterus entgegenzuwirken.

K a e m m e r e r (60) berichtete 1956 über die hormonsparende Wirkung des VE. Er sah die Ursache in der Möglichkeit einer Beeinflussung der Hypophyse, die nach B e c k m a n n ein spezifischer Rezeptor für VE wäre. H i l l (61) zitiert Befunde in einem Sammelreferat, wonach VE-Behandlung einen Einfluß auf die gonadotrope, thyreotrope und adrenocorticotrope Wirksamkeit im H V L haben soll, und daß als Folge davon vermehrte Ausscheidung von Progesteron und C-17-Ketosteroiden erfolgen soll.

B r ü g g e m a n n, N i e s a r und Mitarbeiter (62) erzielten bei der intravenösen Injektion von wasserlöslichem VE einen weit höheren VE-Spiegel in den verschiedensten Organen als mit intramuskulärer Injektion. Mit einer 3 mg-Dosis gelang es ihnen, eine deutliche Stimulierung (Trockengewichtszunahme) des Uterus junger Ratten nach 5 Tagen zu erreichen.

4. Die Auswirkungen von beidseitiger Nebennieren-Extirpation und Hunger auf den Zyklus der Ratte.

Es ist seit langem bekannt, daß alle Tiere nach einer beidseitigen Entfernung der NN in mehr oder weniger kurzer Zeit zu Grunde gehen, wenn nicht

versehentlich bei der Operation Teile der NNR zurückbleiben oder wenn, wie verschiedentlich beschrieben (63) (64), (insbesondere für Ratten), an irgend einer Stelle versprengtes NNR-Gewebe vorhanden ist, das auch als paraadrenales Gewebe bezeichnet wird. V e r z a r (65) und A b d e r h a l d e n (21) sind in ihren Büchern eingehend auf die Symptome eingegangen, die bei Cortinmangel oder völligem Fehlen von NNR-Hormonen auftreten.

Da bei der Beurteilung des VC-Gehalts der Ovarien die Berücksichtigung der jeweiligen Zyklusstadien unumgänglich ist, soll hier eine Beobachtung von M a r t i n und K r o c (66) erwähnt werden, die den Zyklus von Ratten nach beidseitiger Nebennierenoperation (NNop) verfolgten. M a r t i n und K r o c teilten mit, daß sie nach NNop jeweils noch zwei vollständige Zyklen beobachten konnten, bevor der Oestrus ausblieb. Nach subkutaner Injektion von NN-Extrakten stellte sich der Zyklus wieder ein, sobald das abgesunkene Körpergewicht (KG) den vorherigen Stand wieder erreicht hatte.

M e n z e (69) beobachtete den Zyklus bei hungernden Ratten. Er führte einen chronischen Versuch durch, indem er innerhalb mehrerer Wochen allmählich die Futterration herabsetzte. Schließlich setzten alle Versuchstiere mit dem Zyklus aus. Bei der Untersuchung der Ovarien stellte der Verfasser hochgradige Atrophie fest. Die Follikel waren zugrunde gegangen und die Hauptmasse der Ovarien wurde von wuchernden Thekazellen gebildet. Da jedoch die Primordialfollikel bestehen blieben, hielt M e n z e den Prozeß für reversibel.

Entgegen der Auffassung (67) (68), daß die NN über ihre reine corticale Wirkung hinaus noch als D ü s e Einfluß auf die Sexualfunktionen hat, konnte V e r z a r (65) Ratten, Hunde und Katzen beliebig lange durch D O C (Desoxycorticosteron)-Injektionen am Leben erhalten, ohne daß Ausfallerscheinungen am Sexualbild auftraten. Es gelang ihm sogar, adrenaletomierte Katzen zu paaren und von ihnen normale Junge abzuziehen zu lassen.

5. Über die physiologische Bedeutung der Asc. in NN und Ovar.

Im Hinblick auf die Feststellungen der VC-Dynamik in NN und Ovar wurde vielfach versucht, die physiologische Bedeutung der Asc. für diese steroidhormonbildenden Drüsen zu erklären. Da ist jedoch bis heute noch nicht gelungen. Schon 1937 sprach T o n u + t i (70) die Vermutung aus, daß die Arbeitsleistung der Zelle das ausschlaggebende Moment für den VC-Gehalt ist. Bei erhöhter Leistung soll der VC-Gehalt vergleichsweise wie der Sauerstoff-

bedarf eine Steigerung erfahren. S t e p t o und Mitarbeiter (71) konnten 1951 beobachten, daß VC-frei ernährte Meerschweinchen einen Mangel an Rindensteroiden aufweisen. H e r r i c k (72) gelang es, skorbutische Meerschweinchen durch Verabreichung von Cortison länger am Leben zu erhalten. 1946 stellten L ö w e n s t e i n und Z w e m e r (73) die Hypothese auf, daß beim Stress VC mit den Rindenhormonen in komplexer Verbindung ausgeschüttet wird und damit der Asc-Abfall zu erklären sei. In diesem Falle müßten sich jedoch nach einem Stress erhöhte VC-Werte im Blut feststellen lassen. V o g t (74) stellte 1948 hierüber Untersuchungen an. Sie prüfte die Asc.-Konzentration des Blutes sowohl in freier als auch in komplexer Form vor und nach der Belastung des Organismus, konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede bemerken.

1946 konnten S a y e r s, S a y e r s, L i a n g und L o n g (17) berichten, daß der Cholesterin- und der Asc.-Gehalt in der NN bei Stress parallelen Schwankungen unterliegen. S t a u d i n g e r (75) gab 1952 an, die Biosynthese der NNR-Hormone erfolge über Essigsäure - Cholesterin - Pregnenolan - Progesteron - Corticosteron. Er vermutete einen Einfluß von VC auf die Biosynthese der Steroide und konnte zusammen mit H o f m a n n (76) (77) in einem "in vitro"-Versuch bei Zusatz von 1 % Asc. zu bebrütetem NN-Brei eine wesentlich höhere Ausbeute an Corticosteron bzw. 17-Oxycorticosteron erzielen. Fast denselben Effekt hatte er jedoch auch bei Zusatz von Vitamin A und Vitamin E und noch einigen anderen Stoffen. In Übereinstimmung mit K a h n t - W e t t s t e i n (78) und anderen Veröffentlichungen (79) (80) (81) stellten K e r s t e n, K e r s t e n und S t a u d i n g e r (82) 1956 die Arbeitshypothese auf, daß die Asc.-Wirkung bei der Corticosteroidbiosynthese der NNR auf eine Aktivierung der Zellatmung zurückzuführen sei.

Zitiert nach K ä p p e l e r (83) stehen der durch die "in vitro"-Versuche S t a u d i n g e r s gestützten Auffassung einer spezifischen Funktion der Asc. eine Reihe von Versuchen entgegen. So kamen L i b r e t t i und T u s i n i (84) auf Grund ihrer Versuche zu der Überzeugung, daß die Asc. für die Produktion von Corticosteroiden in der NNR nicht vorhanden sein muß. N i g e o n - D u r e u i l und R a t s i m a n a n g a (85) sowie E i s e n s t e i n und S h a n k (86) konnten in den NN skorbutischer Meerschweinchen biologisch aktive Rindenhormone nachweisen. O e r t e l und H e i n (87) gelang es sogar, an skorbutischen Meerschweinchen nachzuweisen, daß der VC-Mangel eine vermehrte NNR-Hormonausscheidung bewirkt. L o n g (88) fand bei gleicher Versuchsanordnung einen normalen

Cholesteringehalt in den NN.

Bei der Untersuchung der VC-Dynamik des corpus luteum vom Rind fiel B i s - k i n d und G l i c k (9) eine Parallele zwischen der Asc. und Progesteron auf. Wie vor ihnen B o u r n e (89) kamen auch sie zu dem Schluß, daß VC unspezifisch mit der Bildung von corpus luteum-Hormon verbunden ist.

Zusammenfassend können wir über die physiologische Bedeutung der Asc. die allgemeine Feststellung treffen, daß, wie B r ü g g e m a n n und Mitarbeiter (90) es ausdrücken, das VC immer dort und dann reichlich anzutreffen ist, wo mit gesteigerten Anforderungen des Zellstoffwechsels zu rechnen ist.

Aus den angeführten Literaturstellen geht der Einfluß der verschiedenen Stressoren auf NN und Ovar hervor. Bislang wurden die beiden Organe von den einzelnen Autoren jedoch nur getrennt und meistens auch an verschiedenem Versuchsmaterial beobachtet. Neuerdings erscheinen aber die Wechselbeziehungen zwischen NN und Ovar gerade im Hinblick auf eine Stressverschiebung besonders interessant. Hierfür sollen die eigenen Versuche experimentelle Unterlagen erbringen, wobei als Kriterium für die Wechselbeziehungen die funktionsbedingte Dynamik der VC-Konzentrationen herangezogen werden soll.

III. Methodik und Material

1. Vitamin C-Bestimmung

Für die Bestimmung der Asc. in organischem Gewebe bieten sich mehrere Methoden an. Sie kann auf histologischem und auf chemischem Wege erfolgen. Das histologische Verfahren beruht auf der Fähigkeit der Asc., Silbernitrat zu reduzieren. Da es jedoch im Protoplasma noch andere Stoffe gibt, die diese Fähigkeit besitzen, kann das Verfahren nicht als streng spezifisch angesehen werden. Weiterhin ist es für eine genaue quantitative Messung ungeeignet.

S a y e r s und Mitarbeiter (18) verwendeten für ihre Untersuchungen die kolorimetrische Methode von R o e und K u e t h e r (19), die später von M a y e r, H a s e l b a c h und B o i s s o n n a s (92) vereinfacht wurde.

1956 veröffentlichten B r ü g g e m a n n, K a r g und K ä p p e l e r (93) ein vereinfachtes Kohleverfahren und zeigten gleichzeitig, daß die von M a y e r und Mitarbeitern angegebene Celite-Methode im Hinblick auf das in der NN enthaltene Adrenalin als unspezifisch anzusehen ist. Erstere Autoren fanden eine Verbesserung, die von K a r g (25) (94) und K ä p p e l e r (83) hinreichend erprobt wurde. Über eine erfolgreiche Verwendung der Methode außerhalb des Instituts wurde inzwischen von M a t h i e s (95) (96), K a i s e r (97) und von K u e p a c h (98) berichtet.

Gegenüber dem kolorimetrischen Verfahren haben die Titrationsmethoden den Nachteil, daß sie nur die reine Asc. und nicht die auch im Körper wirksame Dehydro-Asc. erfassen.

In der vorliegenden Arbeit fand das im hiesigen Institut entwickelte Verfahren Anwendung. Hierbei wird die Asc. aus den zerriebenen Organen nach Eiweiß-fällung mit Trichloressigsäure in Gegenwart von Celite 535 (Firma Schneider & Cie., Winterthur) extrahiert und mit Brom zu Dehydro-Asc. oxydiert. Nach Zugabe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, kurzer Erhitzung und weiterer Zugabe von Schwefelsäure entsteht ein Farbton, der um 540 m μ eine Absorptionsbande zeigt, und eine quantitative kolorimetrische Bestimmung möglich macht.

Für die Errechnung der in den Organen gefundenen Asc.- und Adrenalinwerte ist die vorherige Erstellung von Eichkurven notwendig. Für diesen Zweck wurde reines 1-Adrenalin von der Firma Th. Schuchardt, München, und acidum

ascorbicum puriss. cryst. von der Firma C. Merck AG. Darmstadt verwendet.

2. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Ratten vom Sprague-Dawley-Stamm benutzt. Da die Zykluskontrolle einen wesentlichen Teil der Untersuchungen ausmachte, konnten nur geschlechtsreife Tiere in Betracht kommen, das sind im allgemeinen Tiere, deren Körpergewicht (KG) oberhalb 120 g liegt. In jedem Falle wurden Wurfgeschwister bevorzugt und nach Möglichkeit ein KG von 180 g nicht überschritten.

Die Versuchstiere erhielten als Futter eine im hiesigen Institut vielfach verwendete Sojaschrot-reiche Diät, die folgende Zusammensetzung hatte:

45 % Weizenschrot	33 % Maisschrot
15 % Sojaschrot	3 % Magermilchpulver
2 % Luzerne-Grünmehl	2 % Mineralstoffmischung D L G III A.

Während der Versuche, mit Ausnahme des Hunger-Stress-Versuches, hatten die Tiere stets Zugang zu Futter und Wasser ad libitum.

3. Zyklusbestimmung

Der Zyklus der Versuchstiere wurde nach der Scheidenabstrich-Methode bestimmt. 1917 hatten als erste S t o c k a r d und P a p a n i c o l a o u (99) über zyklische Veränderungen der Scheidenschleimhaut des Meerschweinchens berichtet. Die gleichen Untersuchungen an der Maus führte A l l e n (100) durch und für die Ratte stellten L o n g und E v a n s (101) ein festes System der Zyklusbestimmung durch den Scheidenabstrich auf. Y o u n g, B o l i n g und B l a n d a u (102) stellten genaue Untersuchungen über den Zeitpunkt der Ovulation bei der Ratte an. B o l i n g, B l a n d a u und Mitarbeiter (103) berichteten über Beobachtungen an anoestrischen Ratten, die bekanntlich von Zeit zu Zeit in jeder Zucht aufzutreten pflegen. Sie machen hierfür eine mangelhafte Stimulierung durch die Hypophyse bzw. ein fehlendes Ansprechen auf die Oestrogene verantwortlich. B l o c h (104) konnte von einer Daueroestrus-Form bei der Maus berichten, die nicht spontan auftrat, sondern durch zu intensive Ausschüttung von F S H + L H hervorgerufen wurde. Hierbei

folgten die Zyklen so rasch aufeinander, daß das Vaginal-Epithel nicht zur Ruhe kam.

1929 konnte Nelson (105) eine Ratte beobachten, die während der Trächtigkeit ihren normalen Zyklus beibehielt, und auch in jeder Brunst kopulierte. Hierzu ist eine Mitteilung von Zerner (106) interessant, der während der Trächtigkeit Schwankungen in der gonadotropen Aktivität des H V L feststellte. Zerner schloß daraus, daß der H V L während der Trächtigkeit den zyklischen Rhythmus beibehält.

4. Technik des Scheidenabstriches

Um die mit jeder Zyklusbestimmung verbundene Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wurden alle Manipulationen zur Fixierung der Tiere während des Abstrichs unterlassen und ein kurzer Ätherrausch vorgezogen. Sodann wurden ein bis zwei Tropfen physiologische Kochsalz-Lösung in die Scheide gespritzt und mit einer vorher ausgeglühten Platinöse etwas Sekret aus den tieferen Abschnitten der Scheide entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen. Die Färbung erfolgte nach Pappenheim mit May-Grünwald'scher und Giemsa-Färbelösung. Die Scheidenabstriche erfolgten jeweils zur gleichen Tageszeit, und zwar morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr, und wurden so viele Tage lang fortgesetzt, bis Klarheit über den Ablauf, d.h. die Dauer des Zyklus bestand, bzw. bis die Tiere in einem Versuch Verwendung fanden. Am Versuchstag erfolgte der Abstrich direkt im Anschluß an die Tötung. Die Beurteilung der Scheidenabstriche wurde nach eigenen Erfahrungen in Anlehnung an die von Verzar (107) mitgeteilten Zyklusstadien: Dioestrus, Prooestrus, Oestrus und Metoestrus vorgenommen.

Zyklus- Stadien	Leukozyten	Epithel- zellen	Verhorntes Epithel	Konsistenz d. Abstrichs	Dauer
Dioestrus	++(+)	+	-(+)	schleimig	48 Std.
Prooestrus	-	+++	+	wässrig	12 "
Oestrus	-	-	+++	weiß flockig	24 "
Metoestrus	+++	+	+	wässrig u. we- nig Schleim	

5. Präparate

Alle zur Anwendung gekommenen Präparate wurden mit einer feinen Kanüle subkutan injiziert. Die Versuchstiere, die durch umsichtige Behandlung sehr zutraulich waren, wurden hierbei vor jeder Aufregung bewahrt. Es wurden folgende Präparate verwendet:

ACETHROPAN, A C T H "Hoechst",

Farbwerke Hoechst,
Frankfurt/Main-Hoechst
dto.

INSULIN "Hoechst",

PRIMOGENYL, Choriogonadotropin,

Schering-AG, Berlin-West

VITAMIN E ad us.vet., Tocopherolalkohol
in wasserlöslicher Form

Knoll-AG, Chem.Fabriken
Ludwigshafen/Rhein

(dazu das Lösungsmittel für Tocopherolalkohol: die 9%ige Lösung einer von der Fa. Knoll zur Verfügung gestellten oberflächenaktiven Substanz).

6. Tötung, Präparation und Wiegen der Organe

Nach Ablauf der Versuchszeit wurden die Tiere durch einen Scherenschlag decapitiert. Sodann folgte die Eröffnung von Bauch- und Brusthöhle und die Entnahme des Uterus, der Ovarien, der linken NN und des Thymus - jeweils mit dem umgebenden Fett- oder Bindegewebe. Um ein Austrocknen der Organe möglichst hintanzuhalten, wurde das umgebende Gewebe belassen. Aus diesem Grunde wurden auch stets nur drei Tiere für einen Arbeitsgang verwendet. Nun erfolgte vor einer automatischen Waage das sorgfältige Freipräparieren der Organe, sofortiges Wägen von NN und Ovarien auf 1/5 mg genau; NN und Ovarien wurden dann in vorbereitete Gläser mit Trichloressigsäure für die chemische Untersuchung verbracht. Thymus und Uterus wurden auf 1 mg genau gewogen.

7. Rechnerische Auswertung

Die VC-Gehalts-Zahlen wurden wie üblich auf das Substrat gewichtsbezogen. Sie erscheinen in den Tabellen als gemessene μ -Werte und als mg %-Werte. Dagegen wurde der jeweilige Adrenalingehalt auf das KG bezogen, da bei einer Belastung die Drüsengewichtsänderung vornehmlich cortical bedingt ist und das NNM belastungsunabhängig bleibt, wie schon H ö k f e l t (108) und K a r g (94)

* Für die uns freundlicherweise für unsere Versuche überlassenen Präparate sei diesen Firmen bestens gedankt.

mitgeteilt haben. Bei unterschiedlicher Belastung der verschiedenen Versuchsgruppen war mit selektiven Gewichtsabweichungen einzelner Organe zu rechnen. Um diese gewichtsmäßig erfaßten Organveränderungen im Rahmen der Vorgänge des Gesamtkörpers beurteilen zu können, wurden von Uterus und Ovarien neben den angegebenen Absolutgewichten die auf das KG bezogenen Relativgewichte berechnet. Aus den Einzelergebnissen jeder Versuchsreihe erfolgte die Errechnung des arithmetischen Mittelwertes sowie die Errechnung der mittleren Abweichung des Mittelwertes nach der Formel:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n(n-1)}}$$

War als Ergebnis der Versuche die Differenz der Gruppenmittelwerte erforderlich, so wurde die Signifikanz der Unterschiede nach dem T-Test (109) berechnet.

IV. Versuche und Ergebnisse

1. Untersuchung der Dynamik der VC-Konzentration während der Zyklusstadien

Um für die weiter unten beschriebenen Versuche Kontrollwerte zu erhalten und die Abhängigkeit des Ovar-VC-Gehalts vom jeweiligen Zyklusstadium festzustellen, wurde der erste Versuch durchgeführt (s. Tab. 1, 2, 3 u. 4). In vier Gruppen eingeteilt kamen 34 Ratten zur Untersuchung, nachdem vorher mindestens 8 Tage lang der Zyklus verfolgt worden war.

Ergebnisse:

Die höchsten VC-Konzentrationen konnten im Dioestrus gemessen werden. Darauf folgten abfallend die Stadien Metroestrus, Prooestrus und Oestrus (s. Abb. 1). (Der Unterschied der VC-Konzentration zwischen den Stadien Dioestrus und Prooestrus ist mit $P=1,1\%$, zwischen Dioestrus und Oestrus mit $P<0,1\%$ statistisch gesichert).

In umgekehrter Reihenfolge unterschieden sich die auf das KG bezogenen Ovargewichte.

Dagegen lag der Höchstwert der auf das KG bezogenen Uterusgewichte im Prooestrusstadium. Darauf folgten die Stadien Oestrus, Dioestrus und Metroestrus.

Bei der Bestimmung des VC-Gehalts der NN stellte sich heraus, daß die von Freedman, Gordon (110) und Sayers, Sayers und Woodbury (18) berichteten Normalwerte vielfach unterschritten wurden. Es zeigten sich erhebliche Schwankungen. Auf Grund der Tatsache, daß bei gezielten Einzelversuchen (Tiere, die zwei Tage vor der Tötung nicht mehr dem Scheidenabstrich unterzogen wurden) in allen Gruppen normale VC-Werte gemessen werden konnten, wurde für den Abfall bei den anderen Tieren ein durch die täglich vorgenommenen vaginalen Abstriche bewirkter unspezifischer Effekt auf die NN angenommen. Da aber bei der Fragestellung dieser Versuchsreihe mehr der Verlauf des Zyklus und des Ovar-VC-Gehalts im Vordergrund stand, wurde auf eine weitere Untersuchung verzichtet. Es ließ sich bei Beurteilung dieses Sachverhalts keine Beeinflussung des NN-VC-Gehalts durch den Zyklus feststellen.

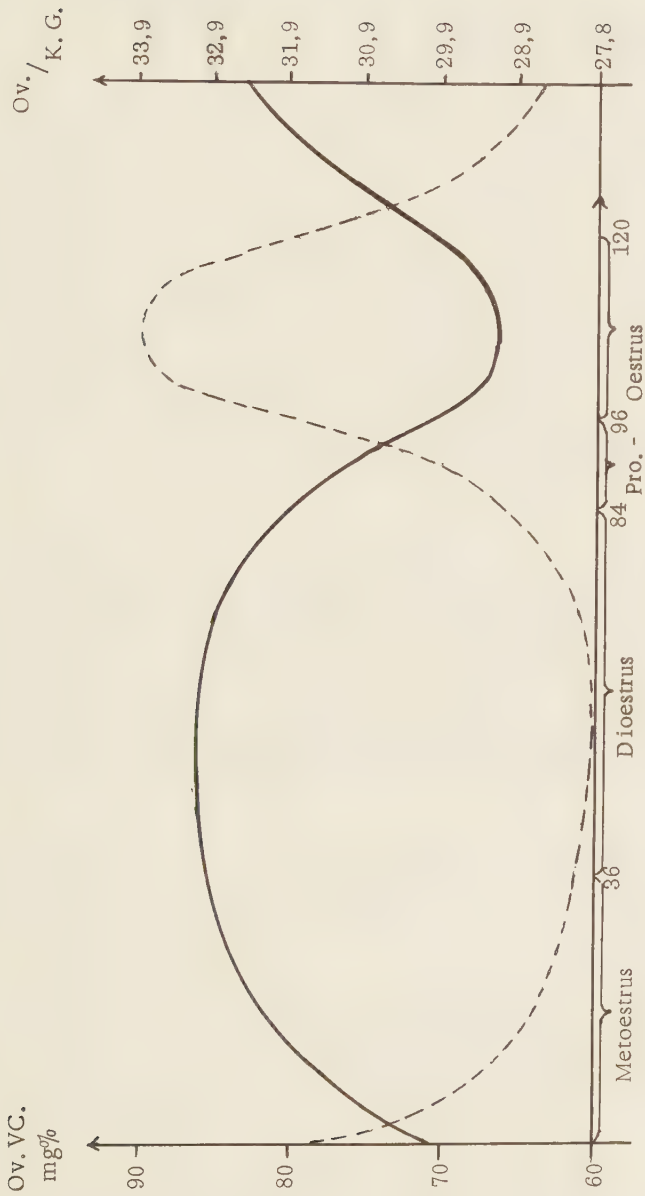


Abbildung 1

Gestrichelte Linie: Ovar-Gewicht (in mg pro 100 g Körpergewicht)
 Durchgehend gezogene Linie: Ovar-VC-Gehalt (in mg%)

2. Untersuchung der VC-Dynamik in Ovarien und NN nach Injektion von spezifischem glandotropen Substanzen

a) Stimulierung mit Choriongonadotropin (Primogonyl)

Der Versuch wurde mit 18 Tieren durchgeführt (s. Tab. 5, 6 u. 7), wobei für drei Gruppen abgestufte Dosierungen von 5, 10 bzw. 100 E Primogonyl pro 100 g KG gewählt wurden. Wie aus bisher unveröffentlichten Arbeiten unseres Institutes hervorging (Karras und Lipp), läßt sich bei Belastung mit Primogonyl die stärkste Erniedrigung der Asc.-Konzentration in den Ovarien 8 Stunden nach der subkutanen (s.k.) Injektion feststellen. Die im Rahmen vorliegender Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden auf diese Versuchszeit eingestellt. In Tab. 5 sind den eigentlichen Versuchsgruppen Einzelmessungen nach verschiedener Dosis und Dauer vorangestellt, die den angeführten Befund bestätigen. Um einen Zykluseinfluß weitgehendst auszuschließen, wurden mit wenigen Ausnahmen nur dioestrische Tiere in den Versuch genommen.

Ergebnisse:

Das Ovar-VC zeigte bei einer Dosis von 5 E Primogonyl etwa die gleichen Werte, wie die Oestrus-Kontrollgruppe (s. Tab. 4). Bei Steigerung der Dosis kam es zu einem ebenso gesteigerten Abfall des VC-Gehalts, der bei der 100 E-Dosis bis auf 41,5 mg% absank (s. Abb. 2). Die Abnahme der VC-Konzentration nach Belastung mit 5 E Primogonyl ist gegenüber der Dioestrus-Kontrollgruppe mit $P < 0,1 \%$, der Unterschied zwischen 5 E und 10 E mit $P = 0,69 \%$ und der zwischen 10 E und 100 E Primogonyl mit $P = 0,53 \%$ statistisch gut gesichert.

Ov. VC.

mg%

Ov. / KG.

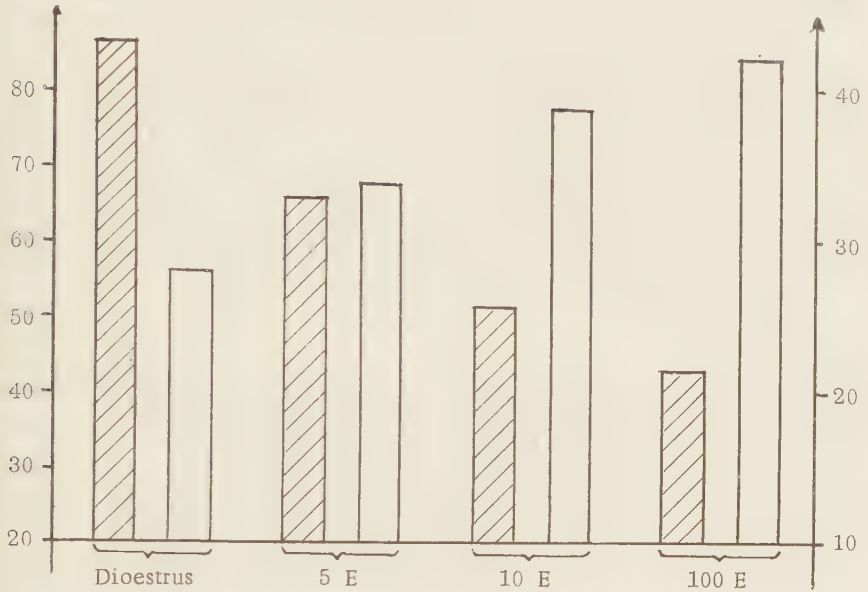


Abbildung 2

Schraffierte Säulen: Ovar-VC-Gehalt (in mg%)

Nichtschraffierte Säulen: Ovar-Gewicht (in mg pro 100 g Körpergewicht)

Die auf das KG bezogenen Ovargewichte lagen schon bei der 5 E-Dosis um etwa 21 % höher als die Vergleichswerte aus der Zyklus-Kontrollgruppe. Bei 10 E betrug der Anstieg etwa 38 % und bei der s.k. Injektion von 100 E Primogonyl konnte nach 8 Std. eine Vergrößerung des Ovargewichtes um ca. 48 % festgestellt werden.

Die VC-Konzentrationen der NN zeigten auch bei diesen Versuchen nur geringe Abweichungen von den Normalwerten. Eine Beeinflussung durch das Primogonyl ließ sich daraus nicht erkennen. Die Abweichungen wurden wohl auch hier durch die dauernd wiederholten Scheidenabstriche bedingt.

b) Stimulierung durch corticotrope Substanz (A C T H)

Nachdem im vorangegangenen Versuch vergleichende Aussagen über die Wirkung

von Choriongonadotropin auf Ovarien und NN gemacht werden konnten, lag es nahe zu untersuchen, ob A C T H den VC-Gehalt der Ovarien beeinflussen kann. Aus diesem Grunde wurden in zwei Versuchsreihen 13 Tiere mit 10 E A C T H belastet. Bekanntlich bauten S a y e r s und Mitarbeiter (18) auf der Abnahme der VC-Konzentrationen in den NN nach A C T H - Injektion eine Methode zur Standardisierung von A C T H - Präparaten auf. Danach erreicht der VC-Abfall sein Maximum bereits 1 Std. nach der Injektion. Aus den vorangegangenen Versuchen mit Primogonyl war jedoch ersichtlich, daß am Ovar nach 1 Std. noch kein signifikanter Effekt zu erwarten war. Deshalb wurden die Tiere der ersten Versuchsreihe nach 2 Std., die der zweiten nach 8 Std. getötet und ausgewertet.

Ergebnisse:

Die Asc. der NN zeigte nach 2 Std. den erwarteten starken Abfall. 8 Std. nach der s.k. Injektion war schon ein Wiederanstieg erfolgt, und die NN-VC-Werte lagen nur noch wenig unterhalb der Normal-Konzentrationen.

An den Ovarien beider Versuchsgruppen konnten keine Veränderungen in den VC-Konzentrationen festgestellt werden. Die Ovar-VC-mg%-Werte zeigten nur die Unterschiede, die dem jeweiligen Zyklusstadium entsprachen (s. Tab. 8).

3. Untersuchung der Dynamik der VC-Konzentrationen in Ovarien und NN nach verschiedenen Belastungen

a) Untersuchung von Tieren in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit

Zur Durchführung dieser Versuchsreihe wurden 15 geschlechtsreife Weibchen mit der entsprechenden Anzahl Männchen gepaart. Danach erfolgte die Einteilung der Versuchstiere in zwei Gruppen. Die erste Gruppe kam gegen Ende des ersten Drittels der Trächtigkeit, die zweite nach dem zweiten Drittel der Trächtigkeit zur Auswertung. Eine Einteilung der Ergebnisse nach den Uterus-Gewichten der Versuchstiere erschien nicht sinnvoll, da diese stark von der Anzahl der Früchte abhängig waren (s. Tab. 9 und 10).

Ergebnisse:

Das Ovar-VC im Frühstadium der Trächtigkeit entsprach den Dioestrus-Werten der Kontrollgruppe. Dagegen konnte im Spätstadium ein Abfall von 23,3 % auf

62,9 mg% festgestellt werden (mit $P < 0,1\%$ statistisch sehr gut gesichert).

In gleicher Weise verhielt sich das VC in den NN. Werte von 410 mg% im Frühstadium standen solchen von 352 mg% im Spätstadium gegenüber.

Neben der selbstverständlichen Gewichtszunahme des mit Inhalt gewogenen Uterus, erfuhr das Thymusgewicht im Laufe der fortschreitenden Trächtigkeit eine Abnahme.

Sowohl beim Ovar als auch bei den NN konnte ein Gewichtsanstieg beobachtet werden. Die auf das KG bezogenen Ovargewichte waren im Frühstadium der Trächtigkeit gegenüber den als Normalwerte anzusehenden Gewichten der Dioestrus-Kontrollgruppe um 7,8 % angestiegen. Im Spätstadium betrug dieser Anstieg sogar 25,7 %.

b) Behandlung der Versuchstiere mit VE in wasserlöslicher Form

31 Tieren wurde VE verabreicht. Die Anzahl der Versuchstiere verteilte sich dabei auf drei Versuchsreihen, die über 2, 8 bzw. 24 Stunden liefen. Hierbei wurde bei der 2- und der 8-Std.-Gruppe eine niedrige und eine hohe Dosis appliziert (3 mg und 15 mg), während die über 24 Std. gehende Versuchsreihe nur die 15 mg-Dosis erhielt. Um einen eventuellen unspezifischen Effekt des Lösungsmittels (s. Seite 15) ausschalten zu können, wurden 16 Tiere als Kontrolltiere mitbeurteilt. Diesen wurde zu den drei verschiedenen Versuchszeiten 0,5 ml Lösungsmittel injiziert (s. Tab. 11, 12, 13, 14 u. 15).

Ergebnisse:

Bei keinem Tier dieses Versuches konnte eine Veränderung der VC-Konzentrationen im Ovar festgestellt werden. Die auftretenden Unterschiede entsprachen den jeweiligen Zyklusstadien. Dagegen erfuhr der VC-Gehalt der NN bei allen Versuchsreihen, mit Ausnahme der 3 mg-Dosis über 8 Std., eine Erniedrigung. Der gleiche Abfall zeigte sich jedoch auch bei den mit Lösungsmittel behandelten Kontrolltieren. Daraus kann geschlossen werden, daß eine eventuelle Wirkung des Vitamins E von der unspezifischen Wirkung des Lösungsmittels überdeckt wurde. Der fehlende Abfall bei der 3 mg-Dosis dürfte auf die geringe Injektionsmenge (0,1 ml) zurückzuführen sein. Die NN-Gewichte der Tiere, die mit Vit.E behandelt worden waren, zeigten sich bei Anwendung der 15 mg - Dosis nach 8, insbesondere aber nach 24 Std., deutlich vergrößert.

Bei den Versuchen mit VE erhielten einige Tiere eine intraperitoneale Injektion. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht von den übrigen, die durch eine s.k. Applikation erzielt worden waren.

c) Insulin-Versuche

Wie einleitend zitiert (s.S. 3) erfährt der VC-Gehalt der NN nach Applikation von Insulin einen starken Abfall. Im folgenden Versuch wurden 7 Tiere mit 10 E Insulin belastet (s. Tab. 16). Die Versuchstiere wurden über Nacht ausgenüchtert und erhielten in den Morgenstunden die s.k. Injektion. Die Tötung erfolgte, wenn die Hypoglykämie zu stark ausgeprägten klinischen Erscheinungen (Krämpfe) geführt hatte, was gewöhnlich nach etwa 90 Minuten einzutreten pflegte.

Ergebnisse:

Bei der Auswertung zeigte sich der erwartete starke Abfall der NN-Asc. sowie des NN-Adrenalins.

Der VC-Gehalt der Ovarien dagegen wies wiederum nur die charakteristischen, durch den Zyklus bedingten Schwankungen auf.

d) Hunger-Versuch

In der Reihe der unspezifischen Belastungen wurde ein Hunger-Versuch durchgeführt. 19 Tiere erhielten völligen Nahrungsentzug über 48, 96 bzw. 120 Std. (s. Tab. 17 u. 18).

Ergebnisse:

Es stellte sich heraus, daß die gewählte Belastungsdauer für Tiere mit einem KG von 170 g und darüber zu kurz war, da sie durch ihr meist recht ausgiebiges Fett-Depot sehr lange der Belastung Widerstand leisten konnten. Mit Ausnahme dieser Tiere zeigten alle anderen einen mehr oder weniger starken Abfall der VC-Konzentrationen in den NN.

Als weitere Kriterien für den erfolgten Stress waren deutliche Thymusinvolutionen sowie NN-Gewichtszunahmen festzustellen.

Dagegen erfuhr der VC-Gehalt der Ovarien keine Veränderung. Die auftretenden Unterschiede waren auch hier nur durch den Zyklus bedingt.

Bei der Zyklus-Kontrolle selbst konnte nach 72stündigem Hungern ein Unregelmäßigwerden und nach 120 Std. ein Sistieren des Zyklus festgestellt werden.

Das auf das KG bezogene Ovargewicht lag wenig über den Normalwerten der Zyklus-Kontrollgruppe, das heißt: das Ovargewicht hatte nicht in gleichem Maße wie das KG abgenommen. Ein Vergleich der Adrenalin-Werte, die auf das Ausgangs-KG

und auf das durch den Hunger verminderte KG bezogen worden waren, ergab keinen durch die Belastung hervorgerufenen Adrenalin-Abfall in den NN. Relativ zum erniedrigten KG stieg der Adrenalingehalt sogar an, was bei zunehmender Hungerbelastung besonders deutlich in Erscheinung trat (s.Tab. 18, Protokoll-Nummer 171 und 188).

4. Untersuchungen an NNop-Tieren

Um Aussagen über das Verhalten von Ovar-VC und Zyklus nach NN-Exstirpation machen zu können, wurden 12 Tiere in einen Versuch genommen. Unter Äthernarkose wurden beide NN entfernt (Technik s. (111)) und die Tiere dann ohne Kochsalz-Zusatz im Trinkwasser in Einzelkäfigen unter Beobachtung und Zyklus-Kontrolle gehalten. Am 4. Tag nach der Operation kamen die Tiere zur Auswertung (s. Tab. 19).

Ergebnisse:

Von den 12 Versuchstieren hatten zwei im Zyklus ausgesetzt. Bei allen anderen zeigte sich innerhalb der Beobachtungszeit keine Beeinflussung.

Das Ovar-VC war bis auf 70 mg% (Mittelwert) abgefallen. Das auf das KG bezogene Ovar-Gewicht zeigte an, daß das Ovar im Vergleich zum übrigen Körper prozentual mehr Gewicht verloren hatte.

Hinsichtlich der Uteri konnten die gleichen Beobachtungen gemacht werden.

Die letzten beiden Feststellungen zeigen prinzipielle Unterschiede gegenüber den Beobachtungen, die wir beim Hungerversuch machen konnten. Beim Hungern hatte das KG während derselben Versuchsdauer (4 Tage) stärker abgenommen als die Organe Uterus und Ovar, was in den auf das KG bezogenen Ovar- und Uterus-Gewichten zum Ausdruck kam. Beim Vergleich der beiden Gruppenmittelwerte (Ovar/KG bzw. Uterus/KG bei Hunger und NNop) ergab sich eine Differenz von 9,1 mg bzw. 41 mg pro 100 g KG, die mit $P = 1,3 \%$ bzw. $P = 3,4 \%$ statistisch gesichert ist.

V. Diskussion

1) Mit der ersten Versuchsreihe, die die Schwankungen der VC-Konzentrationen des Ovars in den einzelnen Zyklus-Stadien feststellen sollte, konnten die Angaben von C o s t e und Mitarbeitern (46) wenigstens in ihren Grundzügen bestätigt werden. Bei den genannten Autoren lag jedoch das VC-Maximum am Ende des Prooestrusstadiums, während es in der Oestrusphase zu einem starken Ansteigen der Asc.-Konzentrationen kam. Mit Ausnahme der Metoestruswerte lagen alle Angaben unter den eigenen Messungen. Es handelt sich hierbei jedoch um Differenzen, die durch die unterschiedlichen VC-Bestimmungsverfahren zu erklären sind, da die von C o s t e und Mitarbeitern verwendete Titrationmethode im Gegensatz zur eigenen colorimetrischen Arbeitsweise die Dehydro-Asc. nicht mit erfaßt.

Neben den Veränderungen des VC-Gehalts der Ovarien in den einzelnen Zyklusstadien, zeigen auch Uterus- und Ovargewichte ein charakteristisches Verhalten, das auf den Einfluß der Geschlechtshormone zurückzuführen ist.

Geht man nun von der Annahme aus, daß sich das Ovar-Gewicht im Dioestrusstadium in einem Ausgangszustand befindet, so erklärt die Gewichtszunahme des Ovars zum Teil das scheinbare Absinken des prozentualen VC-Gehalts. Bei dieser Überlegung wird vorausgesetzt, daß die absolute Asc.-Menge in der Gesamtdrüse konstant bleibt. Bei genauer Berechnung läßt sich jedoch eine wirkliche Einbuße der Ovar-Asc. feststellen.

Zyklus-Stadien	OvVC mg%	gemessener Abfall	nach Berücksichtigung des steigenden Ov/KG errechneter wirklicher Abfall	Ov/KG
Di-	86,4	-	-	27,9
Met-	82,0	5,1 %	2,2 %	28,7
Pro-	76,1	11,9 %	3,5 %	30,1
Oestrus	66,7	21,6 %	5,1 %	33,9

2) Bei der Belastung der Versuchstiere mit Primogonyl zeigten die einleitend durchgeführten Versuche, daß nach 8 Std. mit einem maximalen Effekt zu rechnen war. (Diese Beobachtung steht zwar im Gegensatz zu den Mitteilungen von C l a e s s o n, H i l l a r p, H ö g b e r g und H ö k f e l t (s.Seite 7

doch lassen die verschiedenen Versuchsanordnungen in diesem Falle keinen unmittelbaren Vergleich der Ergebnisse zu.)

Wie bei den Zyklus-Kontrollgruppen wurde zur Errechnung des wirklichen Abfalls der VC-Konzentration im Ovar das angestiegene Ovar-Gewicht berücksichtigt.

Primo- gonyl- Dosis	OvVC mg%	gemessener Abfall	nach Berücksichtigung des steigenden Ov/KG errechneter wirklicher Abfall	Ov/KG
Dioestr.	86,4	-	-	27,9
5 E	65,4	24,3 %	6,8 %	33,8
10 E	51,8	40,0 %	12,1 %	38,7
100 E	43,8	49,3 %	15,2 %	42,3

3) Nach dem S a y e r s - Test ist das Minimum der NN-Asc. bereits 1 Std. nach der A C T H -Injektion erreicht. Die durchgeführten VC-Bestimmungen nach 2 bzw. 8 Std. zeigten auch deutlich das Nachlassen der A C T H -Wirkung. Eine "Stressverschiebung" in Form einer Änderung der VC-Konzentration im Ovar ließ sich nicht nachweisen.

4) Die von uns an trächtigen Tieren durchgeführten Untersuchungen konnten die von P i n k u s, B e r g m a n n, B i s k i n d, G l i c k und W i n k l e r (s. Seite 5 u. 6) gemachten Angaben bekräftigen. Gleichzeitig bestätigten sie auch die Mitteilungen von S a y e r s und S a y e r s (s. Seite 5) hinsichtlich der allmählichen Gewichtszunahme der NN. Entgegen den Angaben zuletzt genannter Verfasser konnten wir jedoch mit fortschreitender Trächtigkeit einen VC-Abfall in den NN beobachten. Berücksichtigt man hierbei das Ansteigen der NN-Gewichte, so kann man zu dem Schluß kommen, daß der wirkliche VC-Gehalt konstant bleibt und sich nur die Konzentration ändert. Auch bei der Betrachtung der VC-Konzentrationen der Ovarien muß das veränderte Ovar/KG berücksichtigt werden. Dabei ergibt sich im Frühstadium der Trächtigkeit ein VC-Anstieg von 5,8 % und im Spätstadium ein Absinken des Asc.-Gehalts um 6,7 %.

5) Die im Rahmen unserer Versuchsanordnung zur Feststellung der corticalen Wirksamkeit eines wasserlöslichen Tocopherolpräparates durchgeführten Rattenversuche zeitigten im akuten Test keine eindeutigen Ergebnisse. Die beobachteten Auswirkungen auf die Asc.-Konzentrationen der NN konnten mit dem entsprechenden Lösungsmittel ebenso erzielt werden. Bei hoher Dosis des Vit.E Präparates und längerer Versuchsdauer konnte eine Vergrößerung der NN-Gewichte festgestellt werden.

An Hand der Ovar-Befunde ließ sich kein gonadotroper Effekt des VE-Präparates nachweisen.

Diese Aussagen beziehen sich auf die kurze Dauer der durchgeführten Experimente.

6) Mit dem Insulinversuch konnten die von K a r g (25) gemachten Angaben über den Abfall der NN-Asc. und des NN-Adrenalins nach der Belastung mit Insulin bestätigt werden. Bei der Untersuchung des Ovars ließen sich keine Verminderungen der VC-Konzentration, sondern nur die zyklusbedingten Unterschiede feststellen; d.h. also, daß selbst ein so starker, lebensbedrohender Stress wie eine Insulin-Injektion nach 90 Minuten noch keine, den VC-Gehalt des Ovars beeinträchtigende Wirkung hat.

7) Die beim Hungerversuch durchgeführte Zyklus-Kontrolle bestätigte die Angaben von M e n z e (69) insofern, als auch wir ein Ausbleiben des Oestrus erst nach einer bestimmten Hungerzeit beobachten konnten.

Wie aus der Literatur (112) bekannt, erwies sich die Thymusinvolution als ein signifikantes Merkmal für die Höhe des erfolgten Stresses.

Der Mitteilung von S a y e r s und S a y e r s entsprechend, zeigten die gestreßten Tiere neben der Abnahme der VC-Konzentration in den NN ein Ansteigen der NN-Gewichte. Die eigene Versuchsanordnung (VC-Bestimmung und Beurteilung der Gewichte) ließ keine Stressverschiebung zu Ungunsten des Ovars erkennen. Die auf das KG bezogenen Adrenalinwerte der NN zeitigten im Verlauf der Hungerbelastung keine Abnahme, sondern eher einen Anstieg der Gehaltszahlen.

8) Der Versuch mit NNop-Tieren bestätigte die Mitteilung von M a r t i n und K r o c (66). Mit Ausnahme von zwei Tieren konnte kein Aussetzen des Zyklus während der viertägigen Beobachtungszeit festgestellt werden.

Das Absinken der VC-Konzentration im Ovar sowie die Gewichtsabnahme von Ovar und Uterus vier Tage nach der NN-Extirpation zeigte sich prinzipiell unterschiedlich gegenüber den Beobachtungen, die wir nach viertägigem Hungern ma-

chen konnten. Sowohl nach der NN-Exstirpation als auch beim Hungern erfolgt eine merkliche KG-Abnahme. Während jedoch die KG-Abnahme beim Hungern nicht parallel zur Gewichtsabnahme von NN und Ovar verläuft, sondern die Drüsen im Gegenteil relativ zum KG an Größe zunehmen, verlieren nach NNo die Ovarien mehr Gewicht, als es dem Ausmaß der KG-Abnahme entsprechen würde.

Abkürzungs-Verzeichnis für die folgenden Tabellen:

Pr.Nr.	=	Protokollnummer;	(Zyklus):
Gew. u. KG	=	Körpergewicht;	L = Leukozyten
Ut. u. Uter.	=	Uterus	E = Epithelzellen
Ov	=	Ovar	S = verhorntes Epithel
dr.	=	Adrenalin	M = Metoestrus
			D = Dioestrus
			P = Prooestrus
			O = Oestrus
Des.	=	Dosis	
D/E	=	Dosis, angegeben in internat. Einheiten	
MW/	=	Mittelwert	

Tabelle 1

Zyklus-Kontrolltiere
1. Stadium: Metoestrus

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	E	S	NN, VC mg%	OWC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
5	184	168	352	18,7	62	34,0	27	20	10,9	+++	++	+	332	79	18,5	91
0	221	385	189	25,9	87	63,0	51	36	16,3	+++	++	+	336	81	28,7	174
9	138	-	333	14,2	61	41,3	35	10	7,3	+++	++	+	430	84	29,9	-
544	131	196	291	21,2	51	55,1	40	16	12,2	+++	++	+	241	73	42,1	150
515	165	146	295	17,8	58	42,3	39	26	15,8	+++	+	+	326	92	25,6	89
516	176	192	352	21,2	74	57,2	47	19	10,8	++	+	+	350	82	32,6	109
531	169	157	386	20,1	60	49,9	42	22	13,0	+++	+	-	300	83	29,5	93
535	144	163	235	17,0	74	36,4	30	15	10,4	+++	+	-	435	82	25,3	113
584	158	303	252	17,6	78	41,3	34	20	12,7	+++	+	+	443	82	26,2	192
MW	1486	1710	2685	173,7	605	420,5	345	184	109,4				3193	738	258,4	1011
	165	214	298	19,3	67,2	46,7	38,3	20,4	12,2				355	82,0	28,7	126
	+9,1	+75	+21	+1,1	+3,9	+3,3	+2,9	+2,5	+1,0				+23	+1,7	+2,1	+14

Tabelle 2

Zyklus-Kontrolltiere
2. Stadium: Dioestrus

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	E	S	NN.VC mg%	Ov.VC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
118	223	482	243	-	-	62,0	60	36	16,1	+++	++	-	-	97	27,8	216
542	147	267	315	16,3	73	40,0	33	26	17,7	+++	+	-	447	82	27,2	183
00	149	155,	276	18,7	83	47,0	43	25	16,8	+++	++	+	444	91	31,5	104
530	150	344	346	18,1	56	42,0	34	17	11,3	+++	+	+	309	81	28,0	229
13	174	245	425	17,8	78	58,4	51	17	9,8	+++	+	+	438	87	33,5	141
150	156	285	303	15,6	72	44,6	40	11	7,1	+++	++	-	461	89	28,6	183
164	142	135	326	17,3	62	33,6	29	16	11,3	++	+	+	358	86	23,7	95
528	127	203	212	15,9	67	29,4	23	16	12,6	++	++	+	421	78	23,2	160
1268	2116	2446	119,7	491	357,0	313	164	102,7					2878	691	223,5	1311
MW	159	264	306	17,1	70	44,6	39	20,5	12,8				411	86,4	27,9	164
	+10	+39	+17	+0,4	+3,5	+4,0	+4,3	+2,8	+1,4				+21	+2,2	+1,2	+16

Tabelle 3

Zyklus-Kontrolltiere
3. Stadium: Proöstrus

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	Zyklus E	S	NN,VC mg%	OvVC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
L0	145	264	415	16,5	68	48,1	34	17	11,7	+	+++	++	413	71	33,2	182
11	153	244	385	13,8	50	44,7	31	18	11,8	+	+++	+	362	69	29,2	159
131	134	331	333	20,1	92	46,9	41	19	14,2	+	+++	++	458	87	35,0	249
536	172	308	454	17,6	79	44,6	34	12	7,0	-	+++	+	448	76	25,9	179
581	159	410	261	15,9	68	49,6	38	15	9,4	-	+++	+	424	77	31,2	258
583	157	307	270	19,6	78	46,9	33	16	10,2	-	+++	++	398	70	29,9	196
541	134	412	193	14,4	52	35,9	30	14	10,4	-	+++	+	361	83	26,8	307
MW	1054	2276	2311	117,9	487	316,7	241	111	74,7				2864	533	211,2	1530
	151	325	330	16,8	69,5	45,2	34,4	15,8	10,6				409	76,1	30,1	218
	+5,3	+25	+35	+0,9	+5,7	+1,9	+1,4	+0,9	+0,9				+15	+2,6	+1,2	+20

Tabelle 4

Zyklus-Kontrolltiere
4. Stadium: Oestrus

Pr. Nr.	Gew.	Unter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr.	L	Zyklus E	S	NN. VC mg%	OWC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
545	138	285	228	17,7	75	41,0	28	20	14,5	-	-	+++	423	68	29,7	206
184	131	185	451	14,0	52	30,0	23	17	13,0	-	+	+++	372	78	22,9	141
189	135	277	243	22,2	78	52,7	38	20	14,7	-	+	+++	351	72	39,0	205
695	130	237	384	17,3	49	44,2	23	13	10,0	-	-	+++	283	52	34,0	182
691	136	319	377	19,1	66	42,4	30	12	8,8	-	-	+++	346	71	31,2	234
696	132	173	475	14,9	62	54,7	35	9	6,8	-	+	+++	416	64	41,4	131
50	130	267	349	17,5	59	41,6	28	14	10,8	-	-	+++	337	67	32,0	206
590	132	303	160	18,8	69	53,0	40	21	15,9	-	-	+++	367	75	40,2	230
115	139	475	240	14,7	58	49,3	27	18	13,0	-	+	+++	394	54	35,5	342
1203	2521	2871	2871	156,2	568	408,9	272	144	107,5	-	-	-	3289	601	305,9	1877
MW	134	280	319	17,4	63	45,4	30	16	11,9	-	-	-	365	66,7	33,9	209
	+1,2	+30	+35	+0,9	+3,3	+2,6	+2,1	+1,4	+1,0	-	-	-	+14	+3,0	+2,0	+20

Tabelle 5

Primogenyl-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN. Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /Kg	L	Zyklus E	S	NN.VC mg%	OVC mg%	Ov. /Kg	D/E	Dauer Std.
BP	149	300	517	15,6	64	47,6	36	15	10,1	-	+++	+ P	401	76		100	1
198	144	400	265	15,4	54	51,3	30	18	12,5	+++	+	+ M	350	58		100	4
549	143	304	261	21,8	105	58,0	29	25	17,5	-	+	+++ 0	482	50		100	4
544	159	320	426	14,0	59	59,0	29	24	15,1	+++	++	+ D	420	49		20	8
546	153	234	263	21,2	78	49,0	23	18	11,8	++	++	+ D	368	47		20	8
167	142	241	329	19,8	81	53,3	40	21	14,8	++	++	+ D	409	74		100	24
508	138	158	318	16,8	66	55,2	35	12	8,7	-	+++	++ P	393	64		100	24
166	121	251	397	17,5	77	47,5	28	17	14,0	+++	++	- D	440	62	39,3	5	8
186	135	71	350	13,1	57	31,6	23	16	11,9	+++	+	+ M	435	74	23,4	5	8
578	166	182	300	18,6	59	50,6	36	20	12,1	+	+++	+ P	317	71	30,5	5	8
595	134	184	405	16,8	62	51,3	32	18	13,4	+++	++	- D	368	63	38,3	5	8
600	126	173	359	15,3	58	47,2	27	16	12,7	+++	+	- D	379	57	37,5	5	8
	682	831	1811	81,3	313	228,2	146	87	64,1				1939	327	169,0		
MM	136	166	362	16,3	63	45,6	29,2	17	12,8				388	65,4	33,8		
	+7,8	+29	+19	+1,0	+3,7	+3,6	+2,2	+0,8	+0,4				+23	+3,1	+3,0		

Tabelle 6

Primigonyl-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN		Ovar-		Ovar-		NN		Adr.		L		E		S		NN.VC	Ov.C	Ov. D/E	Dauer
				Gew.	VC	Gew.	VC	Gew.	VC	Adr.	NN	/KG	/KG							mg%	mg%	/KG	Std.
551	152	290	294	17,2	72	54,0	30	26	17,1	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	418	56	35,5	10
169	126	487	590	15,4	63	52,0	27	18	14,3	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	408	52	41,3	10
187	150	169	370	17,2	77	55,0	27	18	12,0	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	448	49	36,7	10
579	166	-	377	20,0	79	60,1	35	21	12,6	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	395	58	36,2	10
162	126	162	306	14,6	52	55,7	23	12	9,5	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	365	42	44,3	10
ON 140	172	172	313	13,4	54	53,7	29	14	10,0	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	403	54	38,4	10
860	1280		2250	97,8	397	330,5	171	109	75,5											2428	311	232,4	
MW 143	256		375	16,3	66	55,1	28,5	18	12,6											405	51,8	38,7	
+6,4	+62		+45	+1,0	+4,8	+1,1	+1,6	+2,1	+1,2											+12	+2,4	+1,4	

Tabelle 7

Primogenyl-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	MM	NN	Ovar.	Ovar.	NN	Adr.	Zyklus	NN,VC	OVC	CV.	D/E	Dauer		
					VC	Gew.	VC	Adr.	/KG	L	S	mg%	mg%	/KG	Std.		
598	126	120	456	14,6	56	43,3	16	13	10,3	+++	+	D	384	37	36,1	100	8
548	141	295	355	16,9	71	69,0	28	24	17,0	+++	+	- D	420	41	48,9	100	8
168	138	-	446	16,2	72	47,5	21	15	10,9	-	-	+++ D	450	44	34,4	100	8
192	133	108	225	17,2	74	34,0	10	14	10,5	+++	+	- D	431	30	25,6	100	8
599	121	169	271	14,9	56	61,5	26	13	10,7	+++	+	+ M	376	43	50,8	100	8
156	160	257	454	22,1	78	87,2	38	20	12,5	+++	+	- D	353	44	54,4	100	8
159	129	184	306	15,4	59	44,2	22	14	10,9	+++	+	- D	385	49	34,3	100	8
155	141	236	359	15,4	66	66,0	29	23	16,3	+++	+	- D	428	44	46,8	100	8
1089	1369	2872	132,7	532	452,7	190	136	99,1									
MM	136	195	359	16,6	67	56,6	24	17	12,4								
	+4,3	+27	+31	+0,9	+3,0	+6,2	+3,0	+1,6	+1,0								
				</													

1089

1369

2872

132,7

532

452,7

190

136

99,1

3225

332

331,3

MM

136

195

359

16,6

67

56,6

24

17

12,4

403

41,5

41,4

+4,3

+27

+31

+0,9

+3,0

+6,2

+3,0

+1,6

+1,0

+12

+1,8

+3,2

Tabelle 8

A C T H - Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN		Ovar-		NN		Adr.	Zyklus			NN-VC	OvVC	D/E	Dauer
				Gew.	VC	Gew.	VC	Adr.	VC		L	E	S				
568	137	232	346	13,9	43	53,9	40	19	13,9	+	-	+++	0	309	74	10	2
103	137	281	266	19,4	53	45,0	33	17	12,4	+	-	+++	0	273	73	10	2
560	147	129	526	13,7	42	34,3	36	19	12,9	+++	+	+	0	306	104	10	2
128	141	162	411	14,2	39	51,3	41	18	12,8	+++	+	+	M	274	79	10	2
99	136	138	290	16,8	45	34,3	29	13	9,6	++	+	+	0	268	85	10	2
94	132	177	285	16,6	40	37,5	35	24	18,2	+++	+	+	0	241	93	10	2
59	132	192	236	16,1	43	47,9	39	16	12,1	+++	+	-	M	267	81	10	2

550	137	207	198	15,5	54	40,5	35	23	16,8	Anoestrus		348	86	10	8	
190	136	154	344	13,9	54	36,4	38	21	15,4	++	++	+ D	388	104	10	8
558	137	302	354	16,0	58	48,0	42	18	13,1	++	+	+ D	362	87	10	8
167	136	412	319	17,6	59	50,1	27	16	11,8	-	+	+++ 0	335	54	10	8
533	130	100	451	15,8	60	42,1	43	15	11,5	++	+	+ D	377	102	10	8
139	133	147	411	13,6	52	28,3	27	12	9,0	++	++	+ D	382	95	10	8

Tabelle 9

Untersuchungen an trächtigen Tieren
(Frühstadium)

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	NN, VC mg%	OVC mg%	Ov. /KG
540	150	380	385	15,1	62	42,2	32	12	8,0	411	76	28,2
509	126	507	333	14,4	55	38,0	36	18	14,3	382	94	30,1
519	158	437	271	-	-	59,4	47	17	10,8	-	79	37,6
529	166	451	484	20,5	78	43,4	37	19	11,4	382	85	26,1
153	162	761	292	16,8	74	48,5	47	20	12,4	440	97	29,9
579	159	545	326	18,3	80	45,6	36	17	10,7	437	79	28,7
	322		2091	85,1	349	277,1	235	103	67,6	2052	510	180,6
NM	154		349	17,0	69,8	46,2	39	17	11,3	410	85	30,1
	+5,9		+31	+1,1	+4,8	+2,4	+2,6	+1,1	+0,9	+13	+3,6	+1,6

Untersuchungen an trächtigen Tieren
(Spätstadium)

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	NN.VC mg%	Ov.VC mg%	Ov. /KG
593	149	1276	360	18,1	61	42,7	29	13	8,7	337	68	28,6
197	200	4295	243	22,1	73	65,9	33	23	11,5	330	50	33,0
581	180	7700	298	20,0	66	66,1	40	23	12,8	330	61	36,7
580	196	7800	400	26,7	94	81,4	54	25	12,8	352	66	41,5
511	186	13800	276	23,2	81	92,4	56	15	8,1	348	61	49,7
512	181	16400	228	23,4	78	47,6	31	14	7,7	333	65	26,3
510	176	6200	202	21,2	68	65,2	40	16	9,1	321	61	37,1
156	171	2260	452	19,8	85	46,5	33	17	9,9	429	71	27,2
592	178	4138	296	20,0	78	63,3	40	19	10,7	391	63	35,6
1617			2755	194,5	684	571,1	356	165	91,3	3171	566	315,7
MW	179		306	21,6	76	63,4	40	18	10,1	352	62,9	35,1
	+4,9		+28	+0,6	+3,4	+5,5	+3,2	+1,5	+0,6	+12	+2,0	+2,5
	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 11

Vitamin-E-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /Kg	L	Zyklus E	S	NN.VC mg%	OWC mg%	Des. mg	Dauer Std.
188	126	210	327	12,7	44	46,3	38	14	11,1	+++	+	- M	346	82	3	2
199	130	146	265	15,8	61	35,8	34	19	14,6	+++	+	+ D	386	101	3	2
551	146	697	250	18,2	71	50,0	42	23	15,8	+++	+	- M	390	83	3	2
541	161	148	213	16,9	69	50,8	42	9	5,6	+++	+	+ M	408	83	3	2
530	135	371	234	10,6	37	35,7	28	12	8,9	-	+++	+ P	349	78	3	2
111	131	134	350	13,8	50	38,4	33	10	7,6	++	+	+ D	362	86	3	2
829	1706	1639	88,0	332	255,0	217	87	63,6					2241			
MM	138	284	273	14,7	55	42,5	36	15	10,6				373			
	+5,4	+90	+22	+1,2	+5,7	+3,1	+2,4	+2,2	+1,6				+10			
543	136	226	233	18,8	80	45,0	37	16	11,8	+++	+	+ M	425	82	15	2
552	132	365	237	15,6	60	33,0	21	19	14,4	-	-	+++ 0	385	64	15	2
598	136	243	258	13,8	36	49,1	36	10	7,4	-	+++	+ P	261	73	15	2
576	130	146	378	12,6	52	32,8	27	10	7,7	+++	+	+ M	413	82	15	2
534	980	1106	60,8	228	159,9	121	55	41,3					1484			
MM	134	245	277	15,2	57	39,9	30	14	10,3				371			
	+1,5	+45	+34	+1,4	+9,2	+3,8	+3,8	+2,3	+1,7				+38			

Tabelle 12

Vitamin-E-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	E	S	NN.VC mg%	QWC mg%	Dos. mg	Dauer Std.
137	153	271	425	24,2	97	59,3	53	18	11,8	+++	+	+ M	400	89	3	8
596	159	198	325	21,3	88	52,3	43	18	11,3	+++	+	+ M	413	82	3	8
570	154	242	407	18,9	84	53,1	37	14	9,1	+++	+	+ M	444	70	3	8
139	130	87	297	11,5	51	41,0	37	11	8,5	++	+	+ D	444	90	3	8
MW	596	798	1454	75,9	320	205,7	170	61	40,7				1701			
	149	199	363	18,9	80	51,2	43	15	10,2				425			
	+6,5	+40	+31	+2,7	+10	+3,8	+3,8	+1,7	+0,8				+11			
587	126	286	304	20,2	62	53,2	35	23	16,4	-	-	+++ O	307	66	15	24
584	140	157	289	20,4	53	33,6	27	15	11,9	+	+++	+ P	260	80	15	24
540	170	183	304	21,5	77	42,2	32	17	10,0	-	+++	++ P	360	76	15	24
594	138	136	335	18,8	80	44,4	38	13	9,4	+++	+	+ D	425	85	15	24
533	137	385	214	17,1	59	48,8	41	25	18,3	+++	++	+ D	345	84	15	24
116	146	119	250	20,7	62	38,1	33	12	8,2	+++	++	+ D	300	86	15	24
531	146	191	229	20,7	59	45,7	38	16	11,0	+++	+	++ M	285	83	15	24
1003	1457	1925	1925	139,4	452	306,0	244	121	85,2				2282			
MW	143	208	275	19,9	65	43,7	35	17	12,2				326			
	+5,1	+36	+17	+0,6	+3,8	+2,5	+1,8	+1,9	+1,4				+21			

Tabelle 13

Vitamin-E-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar. Gew.	Ovar. VC	NN Adr.	NN Adr. /Kg	L	Zyklus E	S	NN. VC mg%	QVC mg%	Dos. mg	Dauer Std.
591	132	297	383	16,7	42	34,0	30	16	12,1	++	++	+ D	252	88	15	8
87	132	258	319	14,3	41	47,3	-	16	12,1	+++	++	+ M	287	-	15	8
585	132	119	347	22,9	47	30,2	30	16	12,1	++	++	- D	205	99	15	8
194	132	153	416	15,3	44	36,8	35	19	14,4	+++	++	- D	288	95	15	8
96	160	258	352	18,4	48	49,9	45	18	11,2	+++	++	+ D	261	90	15	8
539	176	224	345	20,3	74	56,0	47	17	9,7	-	+	+++ O	364	84	15	8
94	140	225	328	16,3	52	45,7	46	12	8,6	++	++	+ D	319	100	15	8
144	170	339	443	27,7	107	57,3	45	20	11,8	++	-	+++ M	368	79	15	8
544	140	233	266	18,4	54	43,8	35	19	13,6	+++	+	+ M	294	80	15	8
199	135	178	295	16,2	59	22,2	25	14	10,4	Anoestrus	+		364	113	15	8
183	146	229	317	14,9	53	33,5	29	10	6,9	++	+	+ D	356	87	15	8
196	135	176	285	14,8	63	35,1	32	11	8,1	+++	++	+ D	426	91	15	8
MM	1730	2689	4096	216,2	684	491,8	399	188	131,0				3604			
	144	224	341	18,0	57	40,9	33	16	10,9				317			
	+4,6	+18	+14	+1,1	+5,3	+3,1	+2,6	+1,0	+0,7				+19			

Tabelle 14

Vitamin-E-Versuche
(Lösungsmittel)

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	E	S	NN.VC mg%	QwVC mg%	Dos. ml	Dauer Std.
182	124	99	359	13,5	38	22,1	20	15	12,1	+++	+	-	D 282	90	0,5	2
550	147	235	420	15,6	54	51,4	44	20	13,6	+++	+	+	D 346	86	0,5	2
149	158	199	409	15,4	54	58,9	50	16	10,1	+++	+	+	M 350	84	0,5	2
507	142	143	234	16,7	45	50,1	55	14	9,9	+++	+	-	D 269	91	0,5	2
540	134	122	448	11,8	40	29,3	23	11	8,2	+++	+	+	M 340	79	0,5	2
MW	705	798	1870	73,0	231	211,8	192	76	53,9				1587			
	141	159	374	14,6	46	42,4	38	15	10,8				317			
	+5,8	+25	+38	+0,9	+3,4	+7,0	+7,1	+1,5	+0,9				+17			
592	124	122	389	15,9	67	28,8	22	16	12,9	-	+++	+	P 422	75	0,5	24
95	139	574	271	19,8	77	52,2	43	16	11,5	+++	+	+	M 389	82	0,5	24
542	128	287	221	19,0	72	40,2	33	18	14,1	+++	++	+	M 379	82	0,5	24
535	137	129	430	14,2	51	34,6	29	13	9,5	+++	+	+	D 359	84	0,5	24
	528	1112	1311	68,9	267	155,8	127	63	48,0				1549			
MW	132	278	328	17,2	67	38,9	32	16	12,0				387			
	+3,6	+106	+49	+1,3	+5,6	+5,0	+4,4	+1,0	+1,0				+13			

Tabelle 15

Vitamin-E-Versuche
(Lösungsmittel)

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	NN Adr. /KG	L	Zyklus E	S	NN*VC mg%	O*VC mg%	Dos. ml	Dauer Std.
588	138	174	295	15,8	52	42,5	38	20	14,5	+++	++	- D	331	89	0,5	8
161	132	469	338	13,3	57	47,3	37	16	12,1	+	+++	- P	428	78	0,5	8
129	139	209	387	19,5	78	42,6	39	15	10,8	+++	+	- D	400	92	0,5	8
537	145	332	209	17,2	61	43,6	33	23	15,9	-	+++	++ P	355	76	0,5	8
185	135	119	224	12,7	41	34,7	31	12	8,9	++	+	- D	323	89	0,5	8
192	145	131	322	12,2	44	49,0	41	13	9,0	++	++	+ D	360	84	0,5	8
194	135	147	205	16,7	66	41,0	34	19	14,1	++	+	+ D	395	83	0,5	8
189	136	141	384	13,0	48	39,2	40	11	8,1	+++	+	+ D	369	102	0,5	3
191	140	184	245	15,4	54	51,4	40	16	11,4	+++	+	+ D	351	86	0,5	8
1245	1906	2609	135,8	501	391,3	333	145	104,8					3312			
MW	138	211	289	15,1	56	43,5	37	16	11,6				368			
	+1,5	+39	+24	+0,8	+3,8	+1,7	+1,2	+1,3	+0,9				+11			

Insulin-Versuche

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG	L	E	S	NN VC mg%	OvVC mg%	D/E	Dauer Min.	
2	131	318	350	17,4	31	53,8	37	10	7,6	-	-	+++	0	178	69	10	90
23	124	114	396	12,3	27	29,3	27	6	4,8	++	++	-	0	219	92	10	90
597	120	174	304	22,3	42	39,9	34	8	6,7	+++	+	-	0	188	85	10	90
6	125	136	404	12,8	25	38,0	29	5	4,0	-	+++	+	196	76	10	90	
107	111	156	241	15,8	42	36,1	33	3	2,7	++	+	+	0	268	91	10	80
109	115	174	288	16,3	49	39,8	30	3	2,6	+++	+	+	300	75	10	70	
137	124	115	426	12,5	35	45,9	44	6	4,8	++	+	+	0	280	96	10	70
MW	850	1187	2409	109,4	251	282,8	234	41	33,2				1629				
	121	169	344	15,6	36	40,4	33	5,8	4,7				233				
	+2,5	+27	+26	+1,4	+3,4	+2,9	+2,2	+1,0	+0,7				+19				

Tabelle 17

Hunger-Versuche

1. Dauer 48 Std.

Pr. Nr.	Gewicht	Ut.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN Adr.	Adr. /KG 1	Adr. /KG 2	Zykl.	NN·VC mg%	O·VC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
517	145/118	208	301	16,2	50	44,1	30	17	9,9	14,4	0	308	68	37,4	176
514	135/111	103	345	15,3	58	37,6	26	12	8,0	10,8	0	379	69	33,9	93
518	140/110	140	263	16,8	50	24,8	23	15	9,7	13,6	0	297	94	22,6	127
	451	909	48,3	158	106,5	79	44	27,6	38,3			984		93,9	396
MW	150	303	16,1	53	35,5	26	15	9,2	12,8			328		31,3	132
	+31	+24	+0,4	+2,7	+5,7	+2,0	+1,5	+0,6	+1,1			+26		+4,5	+24

2. Dauer 96 Std.

181	133/103	137	145	14,3	49	50,9	42	19	14,3	18,4	M	343	82	49,4	133
39	130/105	160	176	16,1	56	30,5	23	13	10,0	12,4	P	348	75	29,1	100
520	166/123	96	-	18,5	49	37,7	36	19	11,4	15,4	0	265	96	30,7	78
548	152/98	180	51	23,1	57	39,5	27	5	3,3	5,1	-	246	68	40,3	183
532	158/108	237	70	43,9	57	44,0	34	20	12,6	18,5	-	130	77	40,7	219
172	172/128	167	176	20,2	93	33,0	24	17	9,9	13,3	-	-	73	25,8	130
177	168/125	182	121	28,2	99	47,3	37	23	13,7	18,4	-	349	78	37,9	147
185	171/129	207	150	22,5	81	34,6	25	17	9,9	13,2	-	360	72	26,8	160
	1366	889	186,8	541	317,5	248	133	85,1	114,7		2041		280,7	1202	
MW	171	127	23,4	68	39,7	31	17	10,6	14,3		292		35,1	150	
	+15	+16	+3,3	+7,2	+2,5	+2,5	+1,7	+1,2	+1,6		+32		+2,9	+15	

Tabelle 18

Hunger-Versuche

3. Dauer 120 Std.

Pr. Nr.	Gewicht 1. 2.	Thym.	NN Gew.	NN VC	Ovar- Gew.	Ovar- VC	NN A dr.	Adr. /KG 1	A Jr. Zyk1. /KG 2	NN. VC mg%	OvVC mg%	Ov. /KG	Ut. /KG
534	156/111	192	13,8	57	27,6	24	14	9,0	12,6	413	87	24,8	78
165	173/127	156	16,6	71	35,8	35	16	9,2	12,6	428	98	28,2	111
178	172/124	196	19,5	83	44,1	42	19	11,0	15,3	426	95	35,6	187
184	172/126	139	22,6	85	35,1	29	13	7,6	10,3	376	83	27,9	136
100	152/110	197	20,0	71	40,3	32	19	12,5	17,5	355	79	36,7	161
97	143/100	115	17,1	47	29,0	27	16	11,2	16,0	275	93	29,0	194
171	159/109	59	24,0	83	46,7	45	29	18,2	26,6	346	96	42,9	161
188	155/109	60	21,7	79	34,3	28	29	18,7	26,6	364	82	31,5	121
MW	1309	1114	155,3	576	292,9	262	155	97,4	137,5	2983		256,1	1149
	164	139	19,4	72	36,6	33	19	12,2	17,2	375		32,1	144
	+16	+20	+1,2	+4,8	+2,4	+2,6	+2,2	+1,3	+2,2	+18		+2,1	+12

Tabelle 19

Versuche an NNop-Tieren

Pr. Nr.	Gew.	Uter.	Thym.	Ovar-Gew.	Ovar-VC	L	Zyklus E	S	OWC mg	Ov. /Kg	Ut. /Kg
200	120	168	324	34,4	24	+	+++	+ P	70	28,6	140
196	115	119	336	26,0	19	Zykl.ausgesetzt			73	22,6	103
193	114	178	310	40,7	31	+++	+	+ D	78	35,7	156
180	108	95	304	20,5	15	+++	++	- D	73	19,0	88
185	107	72	305	22,5	11	Zykl.ausgesetzt			49	21,0	67
191	106	96	362	30,1	19	+++	++	- D	63	28,4	90
546	133	158	332	39,3	29	+++	+	+ D	74	29,6	119
16	147	204	316	47,8	32	-	-	+++ 0	67	32,5	139
20	148	271	425	44,1	32	+++	+	+ D	73	29,8	183
590	106	105	390	20,7	15	+++	++	+ D	72	19,5	99
563	127	70	315	23,8	17	++	+	- D	71	18,7	55
555	103	70	410	27,5	22	++	+	+ D	80	26,7	68
MW	1434	1606	4129	377,4	266				843	312,1	1307
	119	134	344	31,5	22				70	26,0	109
	+4,6	+18	+12	+2,8	+2,1				+2,3	+1,7	+11

VII. Zusammenfassung

1. Bei 175 weiblichen Albino-Ratten wurden die Zyklen kontrolliert und die Gewichtsbeziehungen von Körpergewicht, Uterus, Thymus, Nebennieren und Ovarien ermittelt. Die Konzentrationen der Gesamt-Ascorbinsäure in Nebennieren und Ovarien sowie die Nebennieren-Adrenalin-Werte wurden kolorimetrisch bestimmt.
2. Die Versuchsanordnungen betrafen die Zyklusabhängigkeit sowie die Wirkungen von Choriogonadotropin (Primogonyl), A C T H, Trächtigkeit, Vitamin E, Insulin, Hunger und beidseitige Nebennieren-Exstirpation.
3. Hinsichtlich des Zyklus konnten Schwankungen in Ovar-Gewichten und Vitamin-C-Konzentrationen (letztere mit Minimum im Oestrus-Stadium) festgestellt werden.
4. Steigende Dosierung von Choriogonadotropin (Primogonyl) bewirkte acht Stunden nach der s.k. Injektion eine Zunahme der Ovargewichte und gleichzeitig eine Verminderung der Ovar-Vitamin-C-Konzentrationen.
5. Nach A C T H - Gaben erfolgte nur in den Nebennieren ein Vitamin-C-Abfall, während das Ovar-Vitamin-C nicht beeinflusst wurde.
6. Mit fortschreitender Trächtigkeit kam es zur Verminderung der Vitamin-C-Konzentration in den Nebennieren. Der Ascorbinsäure-Gehalt der Ovarien zeigte im Frühstadium der Trächtigkeit einen Anstieg, im Spätstadium ein Absinken.
7. Die Behandlung mit einem wasserlöslichen Vitamin-E-Präparat ergab keine eindeutigen Befunde hinsichtlich einer corticotropen bzw. gonadotropen Wirkung, soweit diese im akuten Versuch am Verhalten der Ascorbinsäure-Konzentrationen zu erkennen waren.
8. Durch eine s.k. Insulin-Injektion konnte nach 90 Minuten ein starker Abfall der Nebennieren-Ascorbinsäure und des Nebennieren-Adrenalins erzielt werden. Dagegen wurde die Vitamin-C-Konzentration des Ovars nicht beeinflusst.
9. Mehrtägiges Hungern bewirkte ein Aussetzen des Zyklus und eine Verminderung des Vitamin-C-Gehalts der Nebennieren. Die Gewichtsverluste von Ovarien und Uteri waren kleiner als die des Körpergewichts (prozentual).
10. Nach beidseitiger Nebennieren-Exstirpation erfolgte ein Absinken des

Ascorbinsäure-Gehalts der Ovarien. Die Gewichtsverluste von Ovarien und Uteri waren im Verhältnis größer als die des Körpergewichts.

S u m m a r y

There have been evaluated the contents of ascorbic-acid in the adrenal glands and in the ovaries of rats in different experimental tests. As a result were found out dynamics of ascorbic-acid under the influence of glandotrope stimulation. Under nonspecific charges - f.i. injection of vitamin E, insuline and low diet - only the adrenal glands took part in the ascorbic-acid dynamics. The concentrations of ascorbic-acid in the ovaries prooved to be mainly cycle-implied.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Szent-Györgyi, A.: Biochem.J., 22, 1387 (1928).
2. Huszák, J.: Z.Physiol.Chem., 219, 257 (1933).
3. Biskind, G.R., Glick, D.: J.Biol.Chem., 110, 1 (1935)
4. Bessay, O.A., King, C.G.: J.Biol.Chem., 103, 687 (1933).
5. Mendive, J.R., Deulofeu, V.: Z.Physiol.Chem., 236, 208 (1935)
6. Fujita, A., Ebihara, T.: Biochem.Z. 290, 201 (1937)
7. Giroud, A.: Ergebn.Vit.u.Hormenforsch.
1, 105 (1938)
8. Neuweiler, W.: Schw.Med.Wschr., 65, 539 (1935)
9. Biskind, G.R., Glick, D.: J.Biol.Chem. 113, 27 (1936)
10. Ley, L.: Arch.Gynäk., 164, 408 (1937)
11. Lehnartz: Einführg.in die Chem.Physiol.
Springer-Verlag Berlin 1948
12. Selye, H.: Endocrinology, 21, 169 (1937)
13. Selye, H.: J.Clin.Endocr. 6, 117 (1946)
14. Kuchel, C.C., Mitchell, M.L.: Austr.Exp.Biol.a.Med.Sci. 14, 51 (1936)
15. Sayers, G., Sayers, M.A., Yale J.Biol.Med. 16, 361 (1944)
Frey, E.G., White, A., Long, C.:
16. Sayers, G., Sayers, M.A.,
Liang, T., Long C.N.H.: Endocrinology 37, 96 (1945)
17. Sayers, G., Sayers, M.A.,
Liang, T., Long, C.N.H.: Endocrinology 38, 1 (1946)
18. Sayers, G., Sayers, M.A.,
Woodbury, L.A.: Endocrinology 42, 379 (1948)
19. Kahn, R., Münzer, F.: Pflügers Arch., 217, 521 (1927)
20. Long, C.N.H., Fry, E.G.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 59, 67 (1945)
21. Abderhalden, R.: Die Hormone, Springer 1949, S. 117
22. Gershbberg, H., Long, C.N.H.: J.clin.Endocr. 8, 587 (1948)
23. Gordon, M.: Endocrinology 47, 13 (1950)
24. Hodges, J.: J.Endocr. 9, 342 (1953)
25. Karg, H.: Z.Physiol.Chem. 304, 148 (1956)
26. McCarrison: Proc.Roy.Soc.B. 61, 638 (1920)
27. Verzar, F., Péter: Pflügers Arch. 206, 659 (1924)
28. Reiß, Balint, Arouson: Endocrinology 18, 26 (1936)
29. Boguth, W., Langendorff, H.,
Tonutti, E.: Die med.Welt, 20, 408 (1951)

30. Tonutti, E.: Z.mikr.anat.Forsch. 52, 32 (1942)
31. Tonutti, E.: Z.mikr.anat.Forsch. 51, 346 (1942)
32. Mutow, T., Tohoku, J.: Exper.Med. 30, 448 (1937)
33. Winkler, H.: Z.exp.Med. 105, 723 (1939)
34. Schwartz, N.B., Shirk, L.,
Steck, I.E.: Endocrinology, 57, 114 (1955)
35. Sayers, G., Sayers, M.A.: Rec.Prog.Horm.Res. 2, 81 (1948)
36. Kramer, M.M., Harmon, M.T.,
Brill, A.K.: Am.J.Physiol. 106, 611 (1933)
37. Pincus, G., Bergmann, J.: Am.J.Physiol. 119, 455 (1937)
38. Winkler, H.: Klin.Wschr. 18, 373 (1939)
39. Pillay, zit.b.Schmidt, H.: Zeitschr.f.Tierzucht u. Züchtungsbiologie
63, 303 (1954)
40. Rusca, F.: Med.Diss.Bern (1947)
41. Schmidt, H.: Zeitschr.f.Tierzucht u.Züchtungsbiologie
63, 303 (1954)
42. Miller, D., Everett, J.: Endocrinology 42, 421 (1948)
43. Levin, L., Jailer, J.W.: Endocrinology 43, 154 (1948)
44. Hökfelt, B.: Acta physiol.scand. 20, 172 (1950)
45. Claesson, L., Hillarp, W.,
Höberg, B., Hökfelt, B.: Acta endocr. 2, 249 (1949)
46. Coste, F., Delbarre, F.,
Lacronique, F.: Compt.rend.sec.biol. 147, 611 (1953)
47. Selye, H.: Endocrinology 25, 615 (1939)
48. Baker, B.L.: Rec.Prog.Horm.Res. 7, 331 (1952)
49. Evans, H.M., Scott: J.metab.Res. 1, 319, 335 (1922)
50. Stähler, F., Pehl, B.: Arch.Gynäk. 171, 134 (1941)
51. Stähler, F., Kaiser, W.: Arch.Gynäk. 171, 118 (1941)
52. Stähler, F., Hepp, W.: Klin.Wschr. 21, 58 (1942)
53. Beckmann, R.: Z.Vit.Horm.Ferm.-Forsch. 7, 281 (1955)
54. Hüppe, J., Mellinghoff, M.: Z,Exper.Med. 118, 346 (1952)
55. Heinsen, H.A., Köker, H.: Dtsch.Med.Wschr. 76, 487 (1951)
56. Massenbach, W. u. Mitarb.: Zbl.Gynäk. 74, 25 (1952)
58. Brüggemann, J., Niesar, K.H.: Vit.u.Horm. 7, 10 (1956)
59. Ottolenghi Preti, F.G.: Ref: Zbl.Gynäk. 78, 807 (1956)
60. Kaemmerer, K.: Vet.Med.Nachr. 4, 229 (1956)
61. Hill, H.: Dtsch.Tierärztl.Wschr. 64, 339 (1957)
62. Brüggemann, J., Niesar, K.H.,
Flögel, Chr., Graf, R.: Tierärztl.Umschau 5, 143 (1957)

63. Jaffé, H.L.: Am.J.Physiol. 78, 453 (1926)
64. Jaffé, H.L.: Arch.Path.a.Labor.Med. 3, 414 (1927)
65. Verzar, F.: Die Funktion d.NNR Basel 1939
66. Martin, Kröc,: Am.J.Physiol. 105, 71 (1933)
67. Grollmann, A.: The Adrenals, London 1936
68. Botella-Llusia, J.: Arch.Gynäk. 183, 73 (1953)
69. Menze: Endokrinologie 24, 159 (1941)
70. Tonutti, E.: Z.klin.Med. 132, 443 (1937)
71. Stepto, R.C., Pirani, C.L.,
Consolazzio, C.F., Bell, J.: Endocrinology 49, 755 (1951)
72. Herrick, E.H., Mead, E.R.,
Egerton, B.W., Hughes, J.: Endocrinology 50, 259 (1952)
73. Löwenstein, B., Zwemer, R.L.: Endocrinology 39, 63 (1946)
74. Vogt, M.: Am.J.Physiol. 107, 239 (1948)
75. Staudinger, H.J.: Angew.Chem. 64, 283 (1952)
76. Hofmann, H.,
Staudinger, H.J.: Arzneimittelforsch. 1, 416 (1951)
77. Staudinger, H.J.: 1.Freiburger Symposium,
Springer-Verlag (1953)
78. Kahnt, F.W., Wettstein, A.: Helv.chim.Act. 37, 1790 (1951)
79. Schmidt, H., Staudinger, H.J.: Bioch.Z., 325, 288 (1954)
80. Kersten, H., Schmidt, H.,
Staudinger, H.J.: Bioch.Z. 326, 469 (1955)
81. Kersten, H., Kersten, W.,
Staudinger, H.J.: Bioch.Z. 327, 284 (1955)
82. Kersten, H., Kersten, W.,
Staudinger, H.J.: Bioch.Z. 328, 24 (1956)
83. Käppeler, O.: Vet.med.Diss. München 1957
84. Libretti, A., Tusini, G.: Arch.internat.Pharmako-Dynam. 92, 223 (1952)
85. Nigeon-Dureuil,
Ratsimananga, A.R.: Compt.rend.sec.biol. 148, 47 (1954)
86. Eisenstein, A.B.,
Shank, R.E.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 78, 619 (1951)
87. Oertel, G., Hein, H.: Z.f.Physiol. 297, 249 (1954)
88. Long, C.N.H.: Federat.Pros. 6, 461 (1947)
89. Bourne, G.: Austr.J.Exp.Biol.Med. 13, 113 (1935)
90. Brüggemann, J., Karg, H.: Vertr.geh.auf d.II.Tagung d.Dtsch.Vet.Med.
Ges.Bad Nauheim 1957 (i.Druck)
91. Roe, J., Kuether, C.A.: J.Biol.Chem. 147, 399 (1943)

92. Mayer, K.H., Haselbach, C.H.,
 Boissonnas, R.A.: Helv.Chim.Act. 35, 1781 (1952)
93. Brüggemann, J., Karg, H.,
 Käppeler, O.: Vit.Horm. 7, 200 (1956)
94. Karg, H.: Vit.Horm. 7, 390 (1956)
95. Mathies, H.: Z.Rheumaforsch. (im Druck)
96. Mathies, H.: Dtsch.Med.Wschr. (im Druck)
97. Kaiser, J.: Med.Diss. München 1957
98. v. Kuepach, M.: Med.Diss. München 1957
99. Stockard, Papanicolaou: Am.J.of Anat. 22, 225 (1917)
100. Allen, E.: Am.J.of Anat. 30, 297 (1922)
101. Long, J.A., Evans, H.M.: Memoirs Univers. of Calif. 6 (1922)
102. Young, Boling, Blandau: Anat.Rec. 80, 37 (1941)
103. Boling, Blandau u.Mitarb.: Anat.Rec. 80, 155 (1941)
104. Bloch, S.: Acta Endocrinol. 19, 61 (1955)
105. Nelson, W.O.: Science 70, 453 (1929)
106. Zeiner, F.N.: Anat.Rec. 113, 255 (1952)
107. Verzar, F.: Lehrbuch d.inn.Sekretion, Liestal 1948
108. Hökfelt, B.: Acta.Physiol.Scand. 25, Supp. 92 (1951)
109. Mudra: Einfübrg.i.d.Methodik d.Feld-Versuche,
 Leipzig 1952
110. Freedman, H.H.,
 Gordon, A.S.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 75, 729 (1950)
111. Farris, E.J.,
 Griffith, J.Q.: The rat in laboratory investigation
 J.B. Lippincott Company
112. Tesseraux, H.: Physiol. u. Path. des Thymus
 Barth 1953.

Für die Überlassung des Themas, die Anteilnahme an meiner Arbeit, für jederzeit gewährte Unterstützung und wertvolle Ratschläge, erlaube ich mir, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Dr. Johannes B r ü g g e m a n n meinen Dank auszusprechen.

Herrn Dr. Heinrich K a r g danke ich ebenfalls für wissenschaftliche Anregungen in stets gewährten Diskussionen.

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Otto Schramm und seiner Ehefrau Henriette, geb. Strauchenbruch, wurde ich am 9. November 1928 in Salzwedel geboren. In derselben Stadt besuchte ich die Volksschule und anschließend die Oberschule für Jungen. Nach einer zweijährigen Unterbrechnung durch Wehrdienst und Gefangenschaft konnte ich im Juli 1948 meine Schulbildung mit dem Abiturientenexamen abschließen. Im Herbst 1951 begann ich an der Universität Graz Medizin zu studieren. Nach 2 Semestern wechselte ich zur veterinärmedizinischen Fakultät der Universität München über, wo ich am 17. Januar 1957 mein Studium mit dem tierärztlichen Staatsexamen beendete.

